

**Untersuchungen
über den Morbus haemolyticus neonatorum
auf Grund von Sensibilisierungen gegen
die Rh- und ABO-Systeme**

**Untersuchungen aus der Universitäts-Kinderklinik
der Jahre 1957-1966**

von
Wolfgang Brauchle
aus
Ellwangen/Jagst



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

**Untersuchungen
über den Morbus haemolyticus neonatorum
auf Grund von Sensibilisierungen gegen
die Rh- und ABO-Systeme**

Untersuchungen aus der Universitäts-Kinderklinik
der Jahre 1957-1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Wolfgang Brauchle
aus
Ellwangen/Jagst

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer

Referent: Prof. Dr. R. Damerow

Coreferent: Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 7. 1968

Herrn Prof. Dr. med. R. Damerow möchte ich an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen. Er hat mir nicht nur in freundlicher Weise das Thema dieser Arbeit überlassen, sondern sich stets mich beratend und durch verbessernde Vorschläge außerordentlich behilflich gezeigt. Nicht zuletzt haben mich seine intensiven Anregungen in die Wege und Grundprobleme wissenschaftlichen Arbeitens hineingeführt.

Herrn Prof. Dr. med. A. Windorfer möchte ich besonders dafür danken, daß mir durch seine Erlaubnis die Einsichtnahme in die Krankengeschichten und die praktische Durchführung dieser Promotionsarbeit gestattet war.

Meinen Eltern fühle ich mich zu besonderem Dank verpflichtet.

Meiner Braut Ingrid gewidmet.

Inhalt:

=====

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	4
Therapieerfolge in den Jahren 1957 - 1966	8
Kriterien für den Zeitpunkt der Austauschtransfusion	17
Diagnostischer Wert der Blut- bildveränderungen	38
Das Verhalten des Coombs-Testes und der mütterlichen Antikörper beim ABO-M.h.n.	45
Schwere der Erkrankung und Prog- nose der auf einen M.h.n. folgen- den Kinder	50
Zusammenfassung	63
Literatur	68

Einleitung

Als akut einsetzendes, oft lebensbedrohliches Ereignis bietet der Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) auf Grund einer Sensibilisierung im Rh- oder ABO-System ein eindrucksvolles klinisches Bild und hat immer wieder zu neuen Untersuchungen und Veröffentlichungen Anlaß gegeben.

Noch immer können wir bei der Pathogenese des M.h.n. auf die im Jahre 1941 von LEVINE erarbeitete Theorie zurückgreifen (30,31): danach müssen bei einer in Bezug auf die Blutgruppen oder -faktoren heterospezifischen oder inkompatiblen Schwangerschaft Erythrozyten-Antigene des Kindes, die die Mutter nicht besitzt, auf die Mutter übergehen und dort eine Antikörperbildung anregen. Dies kann jedoch nur gegen körperfremde Antigene geschehen, wie es EHRLICH unter dem Horror autotoxicus verstand, daß nämlich Antikörper nur gegen Antigene gebildet werden, die der Organismus nicht besitzt. Gelangen nun diese gebildeten Antikörper diaplacentar in den kindlichen Kreislauf, so ist die Voraussetzung für eine Antigen-Antikörper-Reaktion gegeben; die die Sensibilisierung der Mutter auslösenden Erythrozyten (Antigene) und die entsprechend homologen Antikörper führen zu der gefürchteten Haemolyse und Agglutination der kindlichen Erythrozyten mit all ihren Folgen.

Der Schweregrad der kindlichen Erkrankung ist auch vom Grad der Sensibilisierung der Mutter abhängig.

Bei der Rh-Inkompatibilität bedingen die übergetretenen Antikörper einmal eine Haemolyse, die zur Überschwemmung des kindlichen Organismus mit Bilirubin und zur Anaemie führt, zum anderen kommt es aber auch in vielen Fällen zu

einer Agglutination und Kapillarschädigung im Sinne einer Permeabilitätsstörung (69, 46). Das Zusammenwirken dieser verschiedenen Faktoren ist somit Ursache für den Kernikterus sowie für die klinischen Erscheinungsformen des M.h.n.: Anaemia neonatorum, Icterus gravis und Hydrops universalis.

Fast immer bleibt das erstgeborene Rh- positive Kind ohne Krankheitssymptome; denn erst im letzten Drittel der ersten Rh - Schwangerschaft bzw. während der Geburt treten die kindlichen Erythrozyten auf die Mutter über und verursachen die Sensibilisierung.

Dasselbe Krankheitsbild mit Haemolyse, Ikterus gravis und Schädigung im Sinne eines Kernikterus konnten auch bei Kindern ohne Rh- Unverträglichkeit beobachtet werden. Besonders WIENER und WEXLER (61, 64, 66) fanden heraus, daß neben seltenen sensibilisierenden Blutfaktoren und Rh- Untergruppen hauptsächlich die Inkompatibilität in dem klassischen Blutgruppensystem ABO dafür verantwortlich gemacht werden muß.

Die Diagnosestellung durch serologische Methoden allein gelingt auch heute nicht immer. Oft wird die Erkrankung erst nach Auftreten des Ikterus in den ersten Lebenstagen durch serologische und haematologische Befunde erkannt.

Fast immer gehören die Mütter von Kindern mit Anti-A- oder Anti-B-M.h.n. der Blutgruppe O an. Nach FISCHER (18) werden die vorwiegend in Frage kommenden 7S- Gammaglobulinantikörper bei Menschen der Blutgruppe O schneller und in einem größeren Ausmaß gebildet als bei Menschen der Blutgruppe A oder B. Zugleich vermögen diese inkompletten Antikörper

auf Grund ihres geringeren Molekulargewichts von 160 000 die Plazenta eher zu passieren als die kompletten Antikörper der 19S- Gammaglobulinfraktion, deren Molekulargewicht 930 000 beträgt.

Die Untersuchungen dieser Arbeit schlüsseln zunächst die Therapieerfolge der letzten Jahre (1957 - 1966) in der Universitäts-Kinder-Klinik Erlangen auf. Sodann werden statistische Übersichten und graphische Darstellungen der neuesten Probleme und Erkenntnisse dieser Neugeborenen-erkrankung besprochen und mit den eigenen Ergebnissen verglichen. Es soll versucht werden, den optimalen Zeitpunkt des Blutaustausches festzulegen und der Frage nachgegangen werden, ob die Diagnose des ABO- M.h.n. durch serologische Daten allein gestellt werden kann und ob es haematologisch faßbare Werte gibt, die differntialdiagnostisch zwischen den M.h.n. beider Systeme unterscheiden lassen. Schliesslich werden die neuesten prognostischen Rückschlüsse diskutiert.

Material und Methoden

Für die Untersuchungen standen 356 M.h.n.-Fälle aus der Universitäts-Kinderklinik der Jahre 1957 - 1966 zur Verfügung; zugleich wurden die Geschwister katamnestisch erfaßt, sodaß insgesamt 556 Kinder von 327 Müttern untersucht werden konnten.

Aus unserer Klinik waren 184 Neugeborene (= 51,5 %) von 172 Müttern auf Grund Rh-Inkompatibilität erkrankt. Eine weitere Differenzierung der Rh-Antikörperspezifität wird in Tab.1 angegeben. Sie kann jedoch nicht als vollständig betrachtet werden, da eine Untergruppen-Differenzierung nicht in allen Fällen erfolgte.

Anti-	n	%	Anti-	n	%	Anti-	n	%	Anti-	n	gesamt n %
Rh	184	51,5	ABO	149	42	Rh/ABO	21	5,9	Lea	2	356 100
D	154	83,7	A	119	80	DA	15	(71,5)			
DC	6	3,26	B	30	20	DB	6	(20,5)			
c	5	2,72									
E	2	1,1									
CE	1	0,54									
C	1	0,54									
cE	1	0,54									
nicht definiert	14	7,6									
gesamt	184	100	gesamt	149	100	gesamt	21	100			

Tab. 1: Gefundene Antikörper und -kombinationen bei 356 Neugeborenen mit Morb haem. neon. (1957-1966)

Das Krankengut zeigt weiter, daß bei den 149 an einem ABO-M.h.n. erkrankten Kindern (= 42 %) 119 mal eine O/A- und 20 mal eine O/B- Mutter- Kind- Konstellation vorlag. Die 149 Kinder stammen von 144 Müttern. Ob das

Antigen A eine stärkere Wirksamkeit entfalten kann als das Antigen B - wie es SPEISER mittels statischer Berechnungen annimmt (55) - kann auf Grund der kleinen Anzahl der Fälle nicht nachgeprüft werden.

Kombinierte Formen, bei denen es zu einer Sensibilisierung sowohl im Rh- als auch im ABO-System kommen kann, wurden 21 mal (= 5,9 %) beobachtet. Sie bleiben aber in dieser Arbeit aufgrund der Fragestellung meist unberücksichtigt. Ebenfalls werden die beiden Krankheitsfälle mit gefundenen Anti-Le^a in die weiteren Untersuchungen nicht miteinbezogen.

Es fällt auf, daß der Anteil der Rh- bedingten Fälle mit 184 Erkrankungen gegenüber den im gleichen Zeitraum gefundenen 149 ABO- erkrankten Neugeborenen deutlich erhöht ist. Die Annahme, daß der M.h.n. auf der Basis einer Rh- Inkompatibilität jenem Verhältnis entsprechend häufiger auftreten würde, ist nach neuen Veröffentlichungen nicht gerechtfertigt. Der unterschiedliche Schweregrad des Krankheitsverlaufes in den beiden Systemen muß sicherlich als ursächlicher Faktor für ungleiche Einweisungsquoten angenommen werden. Auch die schwierigere Untersuchungstechnik ließ sicher in den ersten Jahren einige ABO- M.h.n.- Fälle unerkannt. So sind die Untersuchungen unseres Krankengutes der letzten 5 Jahre - dies bestätigend - ausgeglichen (1:1).

Weiterhin interessierte uns aus unserem Material die Geschlechts- und Gewichtsverteilung, die in Tab.2 wiedergegeben wird. In Übereinstimmung mit FISCHER (17) und anderen Autoren ist zunächst eine deutliche Prävalenz

	Rh		ABO		Rh/ABO	
	n	%	n	%	n	%
gesamt: 356	184	51,5	151	42,5	21	6
männl.	107	58	79	52,5	10	(47,5)
weibl.	77	42	72	47,5	11	(52,5)
unter 2500 g	13	7,1	11	7,3	3	
über 2500 g	171	92,9	140	92,7	18	
AT durchgeführt	178		132		20	
AT nicht durchgeführt	6		19		1	

Tab. 2: Geschlechts- und Gewichtsverteilung bei 356 Neugeborenen mit Morb. haem. neon. (1957-1966)

der Knaben bei der Erkrankung im Rh- System auffällig, was bei den ABO- M.h.n. - Fällen weniger erkennbar ist. Eine Bevorzugung von Frühgeborenen (Geburtsgewicht bis 2500 g) beim M.h.n. muß für beide Systeme abgelehnt werden; der Frühgeborenenanteil bei den Rh-Fällen mit 7,1 % und bei den ABO- bedingten Erkrankungen mit 7,3 % überschreitet keineswegs die normale Frühgeborenenquote. Prinzipiell wurden bisher an der Klinik alle M.h.n.-Fälle im Rh-System ausgetauscht; 6 mal war allerdings die Einweisung in die Klinik zu spät erfolgt, wovon 3 Kinder vor dem Blutaustausch verstarben. Dagegen konnten bei den ABO-Fällen 15 Neugeborene auch ohne Austauschtransfusion geheilt werden, während 4 mal die Einweisung erst nach Wochen, für einen Austausch zu spät, erfolgt war.

Für die Untersuchungen einer möglichen Aussage über die Prognose des M.h.n. war es notwendig, katamnestisch die Geschwister unserer erkrankten Kinder zu erfassen. Dabei

interessierten alle vorangegangene oder nachfolgende Tot- oder Fehlgeburten, an M.h.n. erkrankte Geschwister und dessen Schweregrad und schließlich die mögliche Sensibilisierungsursache (vorangegangene Bluttransfusion).

Therapieerfolge in den Jahren 1957 - 1966

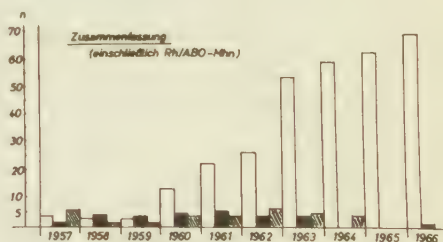
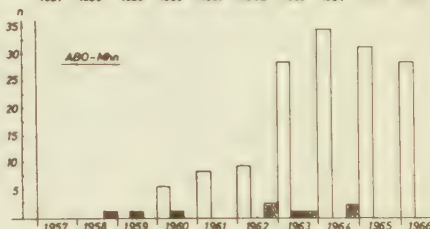
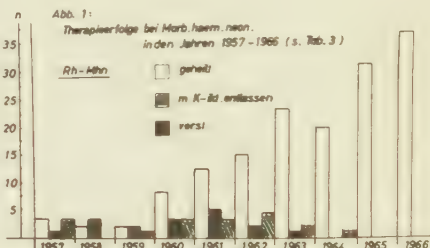
Noch immer ist allein die Blutaustauschtransfusion (AT) bei den schwereren Formen des M.h.n. die Methode der Wahl. Alle anderen Therapieversuche brachten bislang keinen weiteren Fortschritt, oder haben sich als untauglich erwiesen. Für den Austausch muß Spenderblut benutzt werden, das das homologe Antigen nicht besitzt.

	Rh-Mhn								ABO-Mhn							
	geheilt		verstorben		m K-ikt. entlassen		ges.		geheilt		verstorben		m K-ikt. entlassen		ges.	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1957	3	43	1	14	3	43	7									
1958	2	40	3	60			5						1		1	
1959	2	40	2	40	1	20	5		1						1	
1960	8	56	3	22	3	22	14	5	83	1					6	
1961	12	60	5	25	3	15	20	8	100						8	
1962	15	71	2	9,5	4	19,5	21	9	62			2			11	
1963	23	88	1	4	2	8	26	28	93	1		1			30	
1964	20	95			1	5	21	34	95			2			36	
1965	31	100					31	30	100						30	
1966	36	100					36	28	100						28	
ges.	152	82	17	9	17	9	186	142	94	3	2	6	4		151	

Zusammenfassung:

	einschließlich Rh/ABO-Mhn							
	geheilt		verstorben		m K-ikt. entlassen		ges.	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1957	3	43	1	14	3	43	7	
1958	2	33	3	50	1	17	6	
1959	2	33	3	50	1	17	6	
1960	13	65	4	20	3	15	20	
1961	22	73	5	16,5	3	10,5	30	
1962	26	75	3	8,5	6	16,5	35	
1963	53	88	3	5	4	7	60	
1964	59	95			3	5	62	
1965	62	100					62	
1966	69	96	1	2			70	
ges.	371	87	23	6,3	24	6,7	358	

Tab. 3: Jahresübersicht 1957 - 1966 über Therapieerfolge bei M.h.n. neon.
(Einweisungszeit ist nicht berücksichtigt)



Wennauch der Blutaustausch die einzig mögliche Therapie bei der Behandlung des M.h.n. darstellt, lässt dennoch die fortschreitend verbesserte Technik Erfolge verbessern und hilft damit die furchtbaren Folgen für Kind und Eltern zu verhindern. Dies wird in Tab.3 in der statistischen Übersicht und Abb.1 in graphischer Darstellung für die Jahre 1957 - 1966 demonstriert.

Die Untersuchung ergab, daß die absolute Anzahl der in die Klinik eingewiesenen Krankheitsfälle im Rh- System annähernd linear bis 1966 anstieg, während der ABO-M.h.n. im Jahr 1963 eine plötzliche Erhöhung der klinischbehandelten Erkrankungen um das Dreifache zeigt und seitdem unverändert bleibt. Zugleich erlaubt die klare Divergenz der ansteigenden Heilungsquote einerseits und der abfallenden Letalitäts- und Defektheilungsziffer andererseits von einem echten Erfolg zu sprechen. So konnten von den 31 Patienten, die in den Jahren 1957 - 1960 mit M.h.n. infolge Rh-Inkompatibilität in die Klinik eingewiesen wurden, nur 15 Kinder gerettet werden. 9 waren verstorben und 7 mußten mit schweren Schädigungen im Sinne eines Kernikterus entlassen werden. Dagegen wurden in den beiden letzten Jahren alle 67 Rh-sensibilisierten Neugeborenen geheilt.

Es erhebt sich natürlich die Frage, welche Faktoren den Erfolg oder Mißerfolg einer AT herbeiführen: AT-Volumen oder Zeitpunkt der Einweisung bzw. Höhe des Bilirubinspiegels?

A T - V o l u m e n (19,51): Das verwendete Blutvolumen wird von den Zielen der Austauschtransfusion bestimmt. Einmal sollen die im Blut vorhandenen haemolysewirksamen Antikörper samt beladener Erythrozyten eliminiert, zum andern das beim Zerfall gebildete und im Körper angehäuften Bilirubin entfernt werden.

Es ist seit langem bekannt, daß bei Verwendung eines Austauschvolumens, das der Blutmenge des Neugeborenen entspricht, nur etwa 60 % der kindlichen Erythrozyten entfernt werden. Erfolgt jedoch der Austausch mit der doppelten Blutmenge des Neugeborenen, so werden ungefähr 85 % der kindlichen Erythrozyten durch Spendererythrozyten ersetzt. Bis zu diesem AT-Volumen ist also der Austausch der kindlichen Erythrozyten durch Spendererythrozyten nahezu direkt proportional der verwendeten Blutmenge. Bei fortgesetztem Austausch werden nur noch unverhältnismäßig geringe Anteile kindlicher Erythrozyten entfernt.

Kal. Jahr	Mhn	n	ml des transf. Blutes	Geb. gewicht	ml / Kg. gew.
1957 bis 1959	Rh	11	757	3581	212,2
	ABO	2	507	2520	201,1
	gesamt	13	718	3414	210,0
1960	Rh	11	866	3185	271,2
	ABO	4	779	3197	243,8
	gesamt	15	843	3190	264,7
1961	Rh	18	922	3275	281,8
	ABO	7	926	3560	260,0
	gesamt	25	923	3350	275,6
1962	Rh	18	833	3040	277,1
	ABO	10	904	3264	276,1
	gesamt	28	857	3119	276,5
1963	Rh	25	890	3181	279,3
	ABO	28	867	3331	265,9
	gesamt	53	888	3258	272,3
1964	Rh	21	907	3226	280,2
	ABO	32	927	3316	279,7
	gesamt	53	920	3282	280,0
1965	Rh	31	959	3389	282,3
	ABO	26	913	3491	261,4
	gesamt	57	936	3428	272,2
1966	Rh	36	923	3240	284,2
	ABO	22	862	3283	262,3
	gesamt	58	901	3261	276,0

Teb. 4: Tabellarischer Überblick über Menge des transf. Blutes, Geburtsgewicht und ml/kg Kg.gewicht bei Neugeborenen mit Mhn im Rh- und ABO - System in den Jahren 1957 - 1966 (s. Abb. 2)

Durch die Eliminierung des kindlichen bilirubinangereicherten Blutes strömt aber zugleich Bilirubin aus den extravasalen Räumen nach. Der Austausch mit dem doppelten Blutvolumen bedingt das Herabsetzen des Bilirubinspiegels auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes. Wird das Austauschvolumen weiter erhöht, kann noch eine beträchtliche Bilirubinmenge ausgewaschen werden, obwohl die Entfernung kindlicher Erythrozyten recht gering ist. Der Kreislauf des erkrankten Neugeborenen setzt jedoch eine Grenze, sodaß das Dreifache des kindlichen Blutvolumens nicht überschritten werden soll.

	Mhn	n	ml des transf. Blutes	Geb.gewicht	ml/kg Kö.gew.
1957	Rh	171	898	3259	275,4
bis	ABO	131	891	3340	266,8
1966	gesamt	302	895	3293	271,7

Tab. 5: Zusammenfassung der Ergebnisse von Tab. 4

Die Untersuchung in Tab. 4 und 5 und Abb. 2 zielt darauf ab, die ausgetauschte Blutmenge (ml) pro kg Körpergewicht des Neugeborenen vergleichend für die Jahre 1957 - 1966 zu bestimmen. Es kann festgestellt werden, daß das Austauschvolumen bei beiden Systemen im Durchschnitt ungefähr 270 ml pro kg Körpergewicht beträgt und damit der in deutschsprachigen Gebieten üblichen Menge entspricht (57). Eine wesentliche Änderung des verwendeten Blutvolumens ist aber in den einzelnen Jahren nicht erfolgt, sodaß kein Zusammenhang mit den oben erwähnten Therapieerfolgen besteht.



Abb. 2: Menge des transf. Blutes pro kg KÖ.gewicht bei 302 Neugeborenen mit MhN im Rh- und ABO-System in den Jahren 1957-1966 (s. Tab. 4)

E i n w e i s u n g s z e i t : Die früh einsetzende Therapie beim M.h.n., ganz besonders bei Rh-Inkompatibilität, ist von größter Bedeutung und muß deshalb unterstrichen werden. Über die Prognose des unbehandelten Rh- M.h.n. berichtet LEVINE (10): "trotz positiven Coombs-Testes treten bei nur 5 % keinerlei Krankheitserscheinungen auf, dagegen erkranken 60 % der Neugeborenen mit unterschiedlichem Schweregrad, wovon 1/3 die Folgen eines Kernikterus aufweisen. Von den verbleibenden 35 % sterben 5 % unmittelbar nach der Geburt an einem Hydrops universalis, während die restlichen 30 % den Totgeburten zugeschrieben werden müssen."

Von welcher ungemein wichtiger Bedeutung die Frühbehandlung ist, sollen die folgenden Tab. 6 und Abb. 3 verdeutlichen,

in denen die Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes von dem Zeitpunkt der Einweisung dargestellt wird;

Einweisung erfolgte :

	innerhalb 24 Stunden								nach 24 Stunden							
	geheilt		verstorben		m. K-ikt. entlassen		gesamt		geheilt		verstorben		m. K-ikt. entlassen		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rh	97	92,5	8	7,5	-	-	105	79	53	70	7	9,2	16	20,8	76	38
ABO	28	100	-	-	-	-	28	21	114	93	3	2,3	6	4,7	123	62
Rh + ABO	125	94	8	6	-	-	133	100	167	84	10	5	22	11	199	100
Rh / ABO	10	-	2	-	1	-	13	-	7	-	1	-	-	-	8	-
gesamt	135	93	10	6,8	1	0,2	146	100	174	84	11	5,3	22	10,7	207	100

Zusammenfassung :

	unabhängig vom Einweisungslag							
	geheilt		verstorben		m. K-ikt. entlassen		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rh	150	83	15	8,3	16	8,7	181	54
ABO	142	94	3	2	6	4	151	46
Rh + ABO	292	86	18	5,4	22	6,6	332	100
Rh / ABO	17	-	3	-	1	-	21	-
gesamt	309	87,5	21	6	23	6,5	353	100

Tab. 6 : Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bei Morb. haem. neon.
in Abhängigkeit von der Einweisungszeit (1957 - 1966)

die Aufschlüsselung berücksichtigt die Klinikeinweisung für beide Systeme entweder innerhalb der ersten 24 Stunden oder nach dieser Zeit.

Einweisung erfolgte:

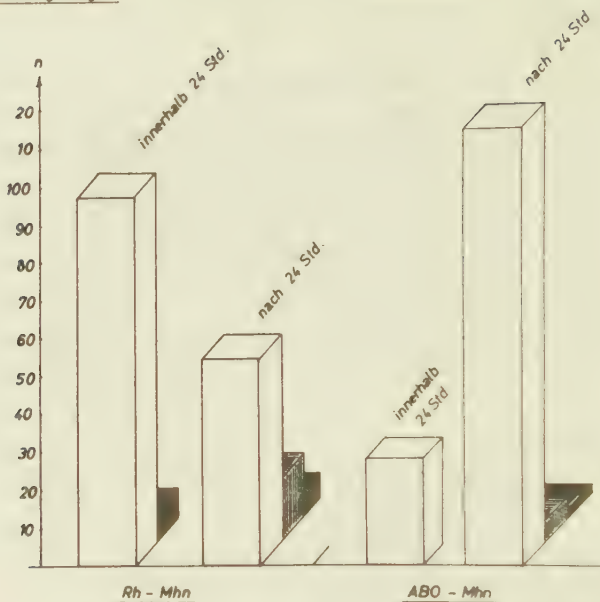
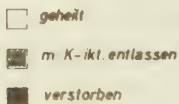


Abb. 3: Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bei Morb. haem. neon. in Abhängigkeit von der Einweisungszeit (s. Tab. 6)



1. Die Anzahl der Einweisungen innerhalb der angegebenen Zeitgruppen ist hinsichtlich beider Systeme gegenläufig, d.h. während beim Rh- M.h.n. die Höchstquote innerhalb der ersten 24-Stunden-Grenze liegt, wird sie beim ABO-M.h.n. erst nach diesem Limit erreicht. Der Grund liegt sicher in dem leichteren Krankheitsverlauf der ABO-Unverträglichkeiten.

2. Die Erkrankungen im Rh-System zeigen, daß der Anteil vollständiger Heilungen einerseits und der von Defektheilungen und Todesfällen andererseits deutlich divergieren. War die Einweisung innerhalb des ersten Tages und damit eine Frühbehandlung erfolgt, konnten 97 Neugeborene (= 92,5 %) geheilt werden, 8 verstarben. Wurden die Patienten jedoch erst nach diesem 24-Stunden-Termin in die Klinik gebracht, konnten nur 53 Kinder (= 70 %) gerettet werden, 7 kamen ad exitum und 16 wurden mit den Folgen eines Kernikterus entlassen.

Eine weitere Möglichkeit mit Hilfe der frühzeitigen Klinik-einweisung die oben gezeigten letztjährigen besseren Therapieerfolge zu erklären wird in der folgenden Abb.4 verfolgt.

Der Bilirubinspiegel ist für die einzelnen Kalenderjahre 1958 - 1966 am jeweiligen Einweisungstag bestimmt worden. Auffällig ist ein deutlicher Abfall des Serumbilirubins von 5 mg% im Durchschnitt bei den Erkrankungen im Rh-System seit dem Jahre 1964 und so die Kongruenz mit den beschriebenen Erfolgen in Tab. 3, und Abb.1 hergestellt. Seit dieser Zeit war kein einziger Todesfall bei den Rh-Erkrankungen zu beklagen, nur 1 mal mußte ein Kind mit den Folgen des Kernikterus nach Hause entlassen werden.

Dagegen kann man beim ABO-M.h.n. nur von einem mäßigen Absinken des bei der Einweisung bestimmten Bilirubins sprechen. Meist wird eben das im ABO-System erkrankte Neugeborene erst nach dem 1. Lebenstag mit starkem Ikterus in die Klinik eingewiesen.

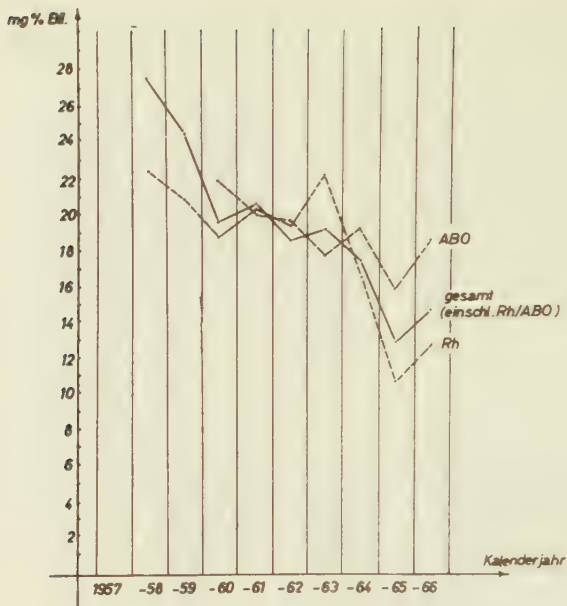


Abb. 4 : Bilirubin-Bloodspiegel (mg%) am Einweisungstag
im Jahresvergleich 1958-1966

	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
Rh	22,2	21,0	18,6	20,2	19,1	22,3	16,6	10,7	12,8
ABO			22,0	20,0	19,6	17,6	19,1	15,8	18,4
gesamt	27,4	24,3	19,5	20,1	19,3	19,8	18,2	13,2	14,9

Diese Untersuchungsergebnisse berechtigen die Aussage,
daß mit der Therapie noch am 1.Tag begonnen werden soll.

Kriterien für den Zeitpunkt der Austauschtransfusion

Die Ziele der AT sind folgende:

- 1.) Es werden mit dieser Methode sowohl die frei im Serum vorhandenen als auch die an den Erythrozyten haftenden Antikörper aus dem kindlichen Organismus eliminiert.
- 2.) Die Behandlung der haemolytischen Anaemie führt zu einer Verbesserung des Hb- Gehaltes und der Erythrozytenzahl. Besonders ausgeprägt ist das anaemische Blutbild bei Unverträglichkeit im Rh-System. Die tabellarische Abbildung (Tab.12) zeigt unter anderem, daß bei einem Hb- Wert unter 16 g% 54 Rh- bedingten nur 19 Fälle gegenüberstehen, die im ABO-System erkrankt sind.
- 3.) Hauptziel des Austausches ist aber, der Gefahr eines beginnenden Kernikterus entgegenzuwirken. Die Höhe des Serumbilirubins und die Bilirubinbindung an Albumin entscheiden darüber, ob das Bilirubin durch die Gefäßwand und Liquorschranke in das Zentral-Nervensystem eingeschleust wird und so in die Hirnkerne eingelagert werden kann (8, 33, 45). Ein weiterer Anstieg des Bilirubingehaltes muß aber verhindert werden. Es ist bekannt, daß besonders beim M.h.n. eine kritische Bilirubingrenze des Serums vorhanden ist. Überschreitet der Serum-Bilirubinspiegel diese kritische Grenze, die meistens mit 20 mg% (bei Neugeborenen unter 3 000 g mit 18 mg%) angegeben wird, dann führt dies mit zunehmender Wahrscheinlichkeit zum gefürchteten Kernikterus.

Die Indikationstellung zur Austauschtransfusion ist heute noch nicht einheitlich und daher umstritten. Hat man noch vor mehr als 5 Jahren alle Neugeborenen mit M.h.n. ausgetauscht, also unabhängig vom Bilirubinwert, so mehrten sich jetzt die Autoren, die in vielen Fällen abwartend beobachten. Die AT wird von diesen Autoren bei einer noch niedrigen Bilirubinkonzentration besonders beim ABO- M.h.n., nicht erst bei entsprechendem Bilirubin-Anstieg, vorgenommen. POLACEK praktiziert diese Art seit 1961. Andererseits empfiehlt WIENER noch neuerdings bei Rh-Inkompatibilität grundsätzlich 2 AT mit einem bestimmten Zeitintervall vorzunehmen (67), während andere Autoren sogar glauben, daß eine AT bei Neugeborenen mit ABO-Unverträglichkeit völlig unnötig ist (20).

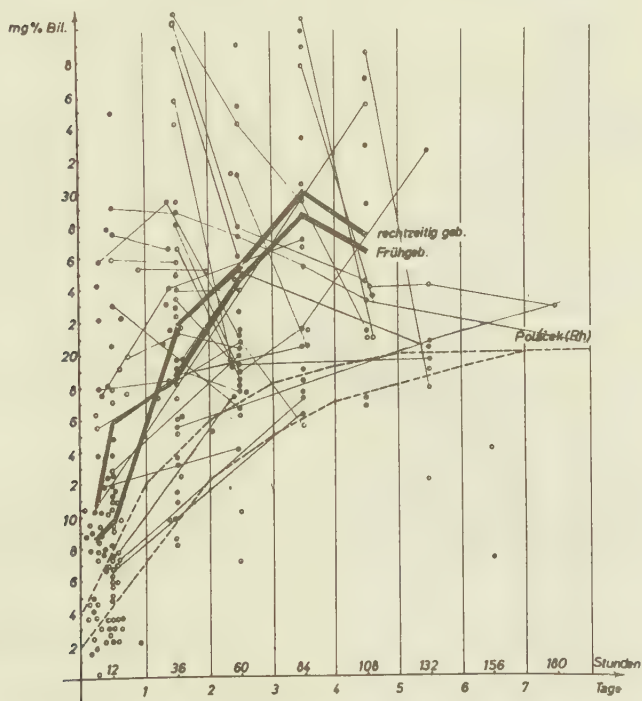
Heute ist bekannt, daß bei der Entstehung des Kernikterus ursächlich die Hyperbilirubinämie als primär toxisch wirkender Faktor verantwortlich gemacht werden muß, ohne Rücksicht auf die Zeit, wann die kritische Bilirubingrenze erreicht bzw. überschritten wird. Dadurch ist die abwartende Haltung mancher Kliniker zunächst durchaus gerechtfertigt, in manchen Fällen sogar unerlässlich. Denn mit dem Erfolg der AT konkurriert das Komplikationsrisiko, das bei reifen Neugeborenen bei 1 - 2 % liegt und sich bei unreifen auf 4 % erhöht. JABLONSKI gibt 5 - 10 %, BOLANDE et al. - allerdings 1956 - sogar 13 - 20 % an (4, 25, 37).

POLACEK und Mitarbeiter haben den Verlauf der Bilirubinkurve genauestens beobachtet und auf Grund ihrer Analyse ein Diagramm veröffentlicht: Die Höhe des Gesamtbilirubinspiegels wird in diesem in Beziehung zum Lebensalter des erkrankten Kindes gebracht; der gefundene Punkt zeigt dann eine der drei möglichen Behandlungsarten, nämlich ob die AT nötig ist, ob es sich um einen Beobachtungsfall handelt oder

ob die AT noch nicht in Betracht kommt (Abb. 5 - 8).

Bevor eine Klinik ihre bisherige Methode der Behandlung ändert - es wurden bislang alle Rh- M.h.n.-Fälle sofort einer AT unterzogen - bedarf es zuvor einer genauen Untersuchung.

Daher wurden diejenigen Neugeborenen, die an einem M.h.n. erkrankt waren und zwischen 1957 und 1966 in der Erlanger Universitäts-Kinderklinik mit einer AT behandelt wurden, auf die Indikationsstellung zum erfolgten Blutaustausch untersucht.



		mg	n	mg	n	mg	n	mg	n	mg	n	mg	n	mg	n
Rh	rechtzeitig geb.	8,5	27	9,9	36	22,0	28	25,6	13	30,3	7	27,9	3	15,5	2
	Frühgeb.	10,7	13	15,8	20	18,7	8	24,7	2	28,5	3	26,5	5		
	Tag	6 Std.		1.		2.		3.		4.		5.		6.	

Abb. 5: Indikation zur AT (Bil. in mg%) in Abhängigkeit vom Tag der Durchführung bei Mhn im Rh-System. (wiederholte AT sind rot gezeichnet)
 • rechtzeitig geb. • Frühgeb.

Insgesamt 287 im Rh- und ABO-System sensibilisierte und ausgetauschte Fälle, deren Bilirubinbestimmung vor der AT erfolgt war, wurden mit dem von POLACEK ausgearbeiteten Diagramm verglichen. M.h.n.-Fälle auf der Basis einer Rh-Unverträglichkeit wurden getrennt von den im ABO-System erkrankten Kindern, außerdem die Früh- von den Rechtzeitig-geborenen:

Von den insgesamt 287 eingezeichneten Bilirubinwerten entfallen 165 auf das Rh-System (51 Frühgeborene) - s.Abb.5 -, 122 auf das ABO-System (39 Frühgeborene) - s.Abb.6 -.



	mg %		mg %		mg %		mg %		mg %		mg %		mg %	
	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n
ABO														
rechtzeitig geb.	11,3	13	17,7	27	18,1	24	20,3	16	20,1	6				
Frühgeb.	10,5	5	15,1	9	19,4	5	22,0	10	21,7	4	21,0	2	31,5	4
Tag	1.		2.		3.		4.		5.		6.		7.	

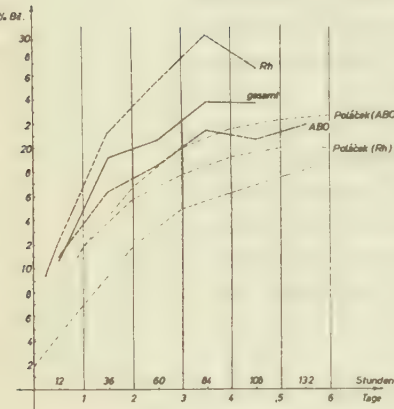
Abb. 6. Indikation zur AT (Bil. in mg%) in Abhängigkeit vom Tag der Durchführung bei MhN im ABO-System. (wiederholte AT sind rot gezeichnet)

• rechtzeitig geb. • Frühgeb.

Wiederholte Austauschtransfusionen sind ebenfalls gekennzeichnet; ihnen liegt ein neubestimmter Bilirubinwert zugrunde.

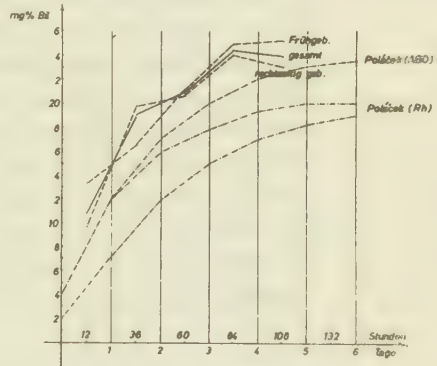
Bei einem Vergleich mit der von POLACEK vorgeschlagenen Indikationskurve kann folgendes festgestellt werden:

- 1.) Die Durchschnittskurven (Ergebnis von 287 Bilirubinwerten), die verschiedene Ausdifferenzierungen zeigen, verlaufen oberhalb und etwa parallel zu derjenigen von POLACEK (Abb. 7 und 8); es wurde danach also meist zu Recht ausgetauscht.



	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n
Rh	9,24	40	12,0	56	21,3	36	25,5	15	29,0	10	26,9	8
ABO			11,1	18	18,9	36	16,3	29	21,3	26	20,7	10
gesamt			10,8	114	19,1	72	20,8	44	23,7	36	23,5	18
Tag	0 Std		1.		2.		3.		4.		5.	

Abb. 7 Indikation zur AT (Bil. in mg%) in Abhängigkeit vom Tag der Durchführung bei Mhn im Rh- und ABO-System (im Vergleich die Indikationsstellung nach Polacek). Frühgeb. eingeschlossen



	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n
rechtzeitig geb.	8,7	76	18,9	55	20,7	37	23,4	23	22,7	9	18,3	3
Frühgeb.	13,1	36	16,8	17	20,9	7	24,1	13	24,3	9		
gesamt	10,8	114	19,1	72	20,8	44	23,7	36	23,5	18		
Tag	1.		2.		3.		4.		5.		6.	

Abb. 8 : Indikation zur AT (Bil. in mg%) in Abhängigkeit vom Tag der Durchführung bei Mhn für Früh- und Rechtzeitiggeborene (Indikationsstellung nach Polacek im Vergleich)

Im Gegensatz zu den meisten Rh-Fällen, bei denen der Bilirubinspiegel im Serum sehr rasch zunimmt, weisen die ABO-Erkrankungen einen weniger steilen Anstieg ihres Bilirubins auf und werden daher bei einem niedrigeren Wert ausgetauscht; (Abb.7) Rh-Fälle müssen also strenger beurteilt werden.

- 2.) 28 Rh- bedingte M.h.n.-Fälle wurden mit einem Serumbilirubin ausgetauscht, bei dem POLACEK einen Austausch für unnötig hält (Abb.5); in keinem dieser Fälle erreichte ein sekundärer Anstieg die kritische Grenze. Ebenso hätten 19 Neugeborene, die im ABO-System erkrankt waren, eine AT nicht benötigt (Abb.6); ein Kind zeigte jedoch nach dem Austausch einen überraschenden Sprung in die höchst bedrohliche Gefahrenzone:

Bei einem Neugeborenen, das 3 Wochen vor dem errechneten Termin zur Welt kam, begann ein zunehmender Ikterus am 2.Tag und es erfolgte zu diesem Zeitpunkt die Einweisung in die Klinik (Hb = 10,08 g%). Am 3.Lebenstag tauschten wir das Kind bei einem Serumbilirubinspiegel von 11,9 mg% erstmals aus; am folgenden 4.Tag wurden 14,4 mg% bestimmt; aber der Wert von 25,9 mg% am 5.Tag machte eine zweite AT nötig, sowie der weitere Anstieg auf 31,05 mg% am 6.Tag einen 3.Austausch. Jetzt erst sank das Serumbilirubin auf Werte von 17,7 mg% am 7. und 13,4 mg% am 9.Tag. Nach 4 Wochen Klinikaufenthalt wurde das Kind gesund nach Hause entlassen.

- 3.) Bei einer strikten Beachtung des von POLACEK definierten Beobachtungsfeldes, also jene Zone, in der ein sofortiger Austausch nur bedingt angebracht sein soll und das Risiko einer Transfusion mit abgewogen werden soll, hätte man im Rh-System 37 mal abwartend den weiteren Verlauf des Bilirubins beobachten können. In einem Krankheitsfall stieg das Bilirubin von 7,1 mg% am 1.Tag auf 17,5 mg% am 3.Tag, um dann nach einem weiteren Austausch am 4.Tag auf 12,5 mg% wieder abzusinken.

Von den 57 Beobachtungsfällen im ABO-System überstieg ebenfalls einmal das Serumbilirubin die kritische Grenze

und zwar von 16,9 mg% am 4.Tag auf 24,0 mg% am 7.Tag;
es wurde nochmals ausgetauscht.

- 4.) Somit verbleiben im Rh-System noch 100, im ABO-System nur 46 Fälle, die bei Berücksichtigung des erwähnten Diagramms mit einem entsprechenden Bilirubinwert zum richtigen Zeitpunkt ausgetauscht worden wären.
- 5.) Einen bedrohlichen Anstieg des Serumbilirubins nach AT in die Gefahrenzone des Kernikterus erfolgte in keinem einzigen Fall über den 7.Lebenstag hinaus.

Das Ergebnis dieser Untersuchung berechtigt, in manchen Fällen die Indikationsstellung zum Blutaustausch etwas einzuengen, denn die Bluttransfusion bedeutet für ein Neugeborenes immer einen Eingriff und damit auch ein Risiko.

Zweifellos darf aber nicht allein der niedrige Wert des Serumbilirubins darüber entscheiden, ob auf die therapeutische Methode des Blutaustausches verzichtet werden kann. Für die Gefährdung eines Kindes durch einen bevorstehenden Kernikterus haben wir bis heute noch keine definitiven klinischen oder laborchemischen Anhaltspunkte; eine bessere Kenntnis der Pathogenese des Kernikterus wäre hierzu die Voraussetzung. So muß neben der Bestimmung des Bilirubinwertes und anderer Laborwerte der sorgfältig beobachtete Zustand des Kindes den Ausschlag für ein mögliches Abwarten geben. Eine Symptom-Trias hat 1961 von PRAAGH als Alarmsignal für den drohenden Kernikterus angegeben:

Anorexie, Hypotonie und die monotone Bewegung des kindlichen Mundes (Lethargie)! Sollten diese Symptome gegeben sein, wird gefordert, daß auch bei niedrigem Bilirubinspiegel ausgetauscht wird.

ABO-Fälle können mit einem großzügigeren Maßstab bedacht werden.

Eine weitere Möglichkeit, nachträglich den richtigen Zeitpunkt des Austausches festzulegen, besteht darin, den Wirkungsgrad einer Austauschtransfusion zu untersuchen, wobei als Maß der Sekundäranstieg des Gesamtbilirubins nach dem Austausch gelten kann.

Den normalen Verlauf der Bilirubinkurve eines an M.h.n. erkrankten Neugeborenen, das mit einer AT behandelt wurde, stellt Abb.9 (FALL 832/66) dar:

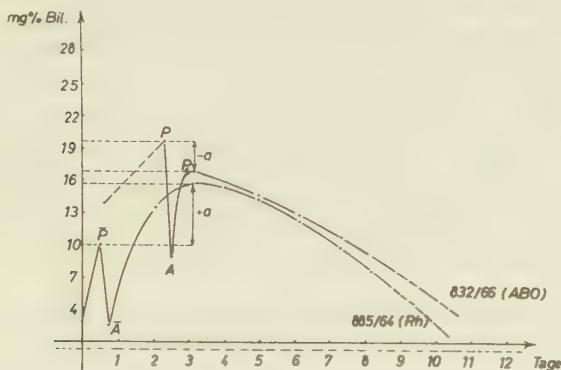


Abb. 9: Verlauf zweier Bilirubinkurven:

832/66 ohne Kulmination, sek. Anstieg über P
885/64 mit

Der Wert des Serumbilirubins unmittelbar nach der Geburt steigt meist rasch an und zeigt seinen ersten Gipfel (P) zu Beginn des Austausches. Während der Durchführung fällt das Serumbilirubin auf Werte ab, die 40 bis 70 % (45) des Spiegels vor der AT ausmachen und erreicht dann den niedrigsten Punkt A. Das Gleichgewicht zwischen extravasalem und Plasmabilirubin ist nun gestört, sodaß der Einstrom des extravaskulären Bilirubins in die Blutgefäße im Sinne eines neuen Gleichgewichtsbestrebens erfolgen kann. Der zweite Gipfel (P_1) gibt die Konzentration des neuentstandenen Gleichgewichtszustandes an. War der Blutaustausch erfol-

reich, so übersteigt dieser sekundäre Bilirubinanstieg nicht den vor dem Austausch gefundenen Spiegel, sondern beginnt nun abzusinken. Die Kulmination ist negativ (-a).

Im ungünstigen Fall (885/64) aber wird die Bilirubinbildung durch weiteren Blutzerfall erneut gesteigert, die Störung der Glukuronidbindung infolge Unreife oder Zellschaden der Leber bleibt unverändert und damit steigt das Gesamtbilirubin weiter an. Der Wert vor der AT ($\overline{P}$) wird überschritten und vermag u.U. das erkrankte Neugeborene in die bedrohliche Gefahrenzone des Kernikterus zu bringen. Die Kulmination zeigt eine positive Amplitude (+a).

Tag			6 Std.		1.		2.		3.		4.		5.		6.		η_{Ku}	η_{AT}	$\%_{Ku}$
Mhn	AT		mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n			
Rh	vor AT	rechtzeitig geb.	7,8	16	7,8	16	15,5	6	17,8	2									
		Frühgeb.	13,2	5	9,3	6	16,3	3											
		gesamt	9,1	21	8,2	22	15,9	9	17,8	2									
	nach AT	rechtzeitig geb.	14,3	16	13,9	16	18,6	6	18,5	2									
		Frühgeb.	23,7	5	13,9	6	21,1	3											
		gesamt	16,5	21	13,9	22	19,4	9	18,5	2							54	168	32,1
ABO	vor AT	rechtzeitig geb.			10,5	6	17,7	4	25,2	1	16,9	1	11,1	1					
		Frühgeb.			9,5	4	14,2	3	12,9	1	22,8	2			20,4	1			
		gesamt			10,1	10	16,1	7	19,0	2	20,8	3							
	nach AT	rechtzeitig geb.			14,3	6	21,0	4	26,6	1	24,0	1	19,0	1					
		Frühgeb.			14,2	4	18,7	3	31,1	1	29,9	2			21,6	1			
		gesamt			14,3	10	19,9	7	28,8	2	27,7	3					24	133	18,0

Tab. 7 : Bilirubin(absolut) bei Mhn-Fällen, die nach der AT einen zweiten oberen Gipfel (Kulmination) aufweisen, in Abhängigkeit vom Tag der AT-Durchführung.

Die Prüfung des eigenen Krankengutes ergab - wie in Tab. 7 dargelegt wird -, daß bei 32,1 % der 168 im Rh-System ausgetauschten Fälle das Bilirubin trotz Austausches wieder anstieg und so einen zweiten oberen (höheren) Gipfel aufwies. Bei der Untersuchung im ABO-System ergab sich eine positive Kulmination in 18 % (= 24 Fälle).

Diese tabellarische Übersicht zeigt weiter, daß

1. die Frühgeborenen mehr gefährdet sind
- und 2. eine fast lineare Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Austausches in zweierlei Hinsicht besteht:

Aus Abb.10 geht hervor, daß zwar in den allermeisten Fällen während der beiden ersten Tage nach erfolgtem Austausch das Bilirubin den möglichen Kulminationspunkt erreicht hat, daß aber durchaus noch am 4. oder gar 5.Tag nach dem Blutaustausch ein bedrohlicher Bilirubinspiegel auftreten kann.

Es ist daher notwendig, die Bilirubinkurve über längere Zeit zu beobachten.

Es wurde bei der Besprechung von Tab. 7 schon darauf hingewiesen, daß der Wirkungsgrad der Austauschtransfusion sicherlich von der Reifestufe des Neugeborenen, von dem Zeitpunkt und der Dauer der Austauschtransfusion abhängig ist.

Hierfür wurde zuerst die Korrelation zwischen Wirkungsgrad (Ausdruck positiver oder negativer Kulmination in mg% Bilirubin) und Reifestufe bei der Geburt für beide Systeme untersucht.

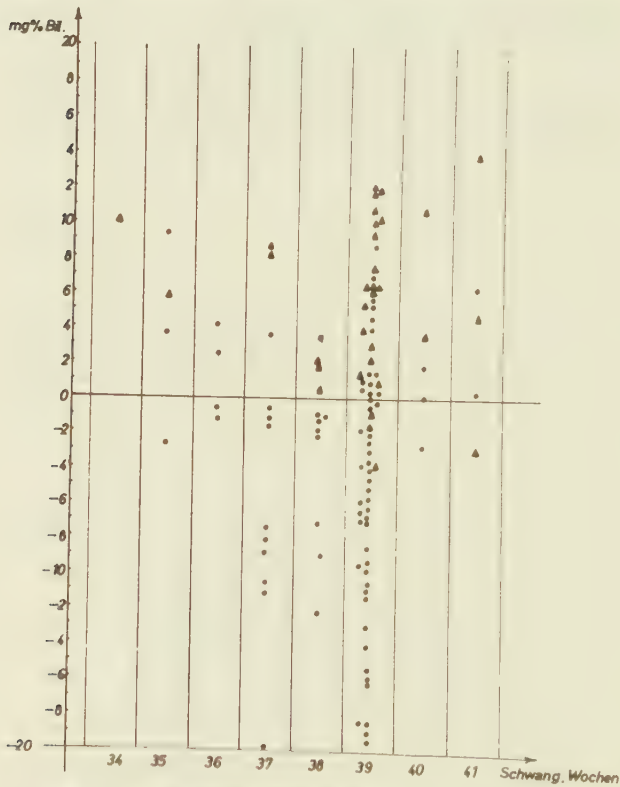


Abb. 11 : Beziehung zwischen Reifestufe der Neugeborenen und Kulminationsamplitude bei Mhn im Rh-System. (s. Tab. 8)

AT erfolgte bei Bilirubinwerten : bis 10 mg% = ▲
10 - 20 mg% = ●
über 20 mg% = ○

In den Abb.11 und 12 findet man sämtliche Kulminationswerte zu der Entwicklungsreife des Kindes in Beziehung gesetzt, außerdem werden unterschieden, bei welchem Bilirubinspiegel die AT erfolgt war.

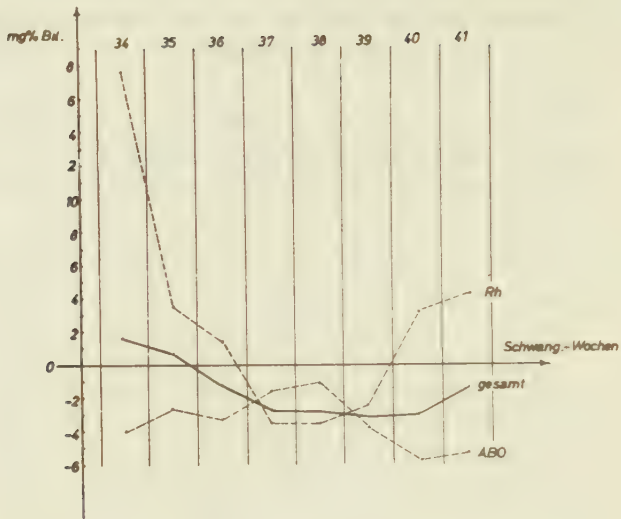


Abb. 12 : Beziehung zwischen Reifestufe der Neugeborenen und Kulminations-
amplitude bei Mhn im ABO-System .(s. Tab. 8)

AT erfolgte bei Bilirubinwerten : bis 10 mg% = ▲
10 - 20 mg% = •
über 20 mg% = ○

In Verbindung mit den errechneten Mittelwertskurven in Tab. 8 und Abb.13 und 14 lassen sich folgende bedeutsame Gesichtspunkte herausstellen.

1.) Abb.13:



Schwangerschaftswochen																
	34		35		36		37		38		39		40		41	
Mhn	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n
Rh	17,6	2	4,5	5	14,5	4	-3,95	12	-3,8	12	-2,55	71	2,8	5	4,56	5
ABO	-3,9	6	-2,7	6	-3,3	6	-1,5	7	-0,8	8	-3,35	56	-6,0	9	-5,1	8
gesamt	1,5	8	0,6	11	-1,4	10	-3,2	19	-3,0	20	-2,99	127	-2,9	14	-1,4	13

Abb. 13: Beziehung zwischen Redteststufe der Neugeborenen und Kulminations = amplitude bei Morb. haem. neon. (alle Rh- und ABO-Fälle)

Bei den Rh-bedingten Krankheitsfällen erbrachten die AT der reifen Kinder, geboren in der 37. - 39. Schwangerschaftswoche, häufig, aber längst nicht immer, gute Erfolge. Eine positive Kulmination findet sich überwiegend bei den Frühgeborenen und Spätgeborenen.

Die ABO-Fälle dagegen, lassen keine exakten Folgerungen zu, obwohl AT bei allen Reifestufen (meistens) auf ein gutes Ergebnis schliessen lassen könnten. Zwei beeinflussende Faktoren müssen jedoch in Betracht gezogen werden:

- der Zeitpunkt der AT-Durchführung ist selten der erste Lebenstag (Tab.9)
- der Austausch erfolgte fast immer bei einem Serumbilirubin über 10 mg% (Tab.8)

2.) Tab. 8 und Abb. 14:

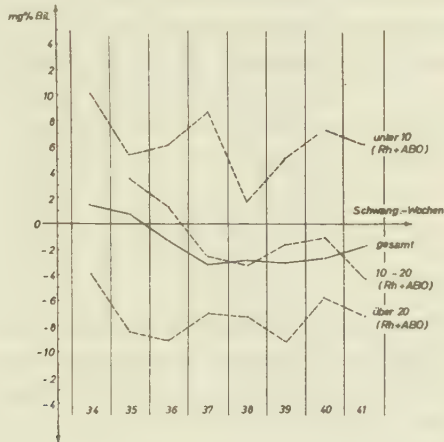


Abb. 14: Beziehung zwischen Reifestufe der Neugeborenen und Kulminationsamplitude bei Morb. haem. neon. (s. Tab. 8)

		Schwangerschaftswochen															
		34		35		36		37		38		39		40		41	
Mfn	mg% Bil.	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n
Rh	unter 10	10,0	1	5,4	1			8,55	2	0,07	3	5,68	20	7,3	2	5,83	3
	10 - 20	25,7	1	4,28	4	0,47	3	-3,22	5	-2,83	4	-0,5	26	-0,5	2		
	über 20					4,4	1	-9,68	5	-6,82	5	-10,9	25	0,2	1	2,65	2
	gesamt	17,65	2	4,5	5	1,45	4	-3,95	12	-3,8	12	-2,55	71	2,8	5	4,56	5
ABO	unter 10					6,1	1			3,07	3	2,5	5				
	10 - 20			2,83	3	2,03	3	-1,45	4	-3,67	4	-2,3	34	-2,4	1	-4,4	6
	über 20	-3,9	6	-0,2	3	-16,0	2	-2,2	3	-9,0	1	-7,14	17	-6,45	8	-7,05	2
	gesamt	-3,9	6	-2,7	6	-3,3	6	-1,5	7	-0,8	8	-3,35	56	-6,0	9	-5,1	8
Rh + ABO	insgesamt	15	8	0,6	11	-1,4	10	-3,2	19	-3,0	20	-2,99	127	-2,9	14	-1,4	13
	unter 10	10,0	1	5,4	1	6,1	1	0,55	2	1,6	6	5,0	25	7,3	2	5,83	3
	10 - 20	25,7	1	3,7	7	1,25	6	-2,43	9	-3,25	8	-1,63	60	-1,1	3	-4,4	6
	über 20	-3,9	6	-0,2	3	-9,13	3	-6,89	8	-7,27	6	-9,4	42	-5,7	9	-7,05	2

Tab. 8: Tabellarische Zusammenfassung über die Beziehung zwischen Reifestufe und Kulminationsamplitude bei Morb. haem. neon. im Rh- und ABO-System (s. Abb. 11, 12 und 14)

Wenn man versucht eine Relation zwischen Kulminationsamplitude und dem Bilirubinwert herzustellen, der die Austauschtransfusion bedingt hatte, so ergibt sich deutlich, daß der Blutaustausch bei unter 10 mg% Bilirubin praktisch immer einen Wiederanstieg des Serumbilirubins zur Folge hatte. Die sich auf den ersten Gipfel aufbauenden Kulminationsamplituden erreichten Werte bis 14 mg% Bilirubin.

In allen Reifestufen war das Ergebnis dasselbe. Die besten Erfolge erzielte man erwartungsgemäss dann, wenn der Blutaustausch bei einem Bilirubinspiegel über 20 mg% erfolgt war.

Ein Unterschied bei Sensibilisierungen in den beiden Systemen ist nicht zu erkennen.

Von sehr großer Wichtigkeit ist aber, die Bedeutung des Zeitpunktes des AT-Beginnes an Hand des Wirkungsgrades der Bluttransfusion zu untersuchen, Vor der Geburt wird das überschüssige Bilirubin über die Plazenta aus dem kindlichen Organismus eliminiert. Post partum aber steigt der Serumbilirubinspiegel des erkrankten Kindes sehr schnell an, da durch die funktionell meist noch unreife Leber des Neugeborenen ein Glukuronyl-Transferase-Mangel herrscht und damit der ständig wachsende Anteil an indirektem Bilirubin nur ungenügend in die entgiftete und ausscheidungsfähige Form des Glukuronid-Bilirubins übergeführt werden kann. Die Folge ist eine Überschwemmung des kindlichen Körpers mit dem zytotoxisch wirkenden indirekten Bilirubin, das bei Überschreiten der Blut-Liquor-Schranke in die Stammganglien eingelagert werden und zum gefürchteten Kernikterus führen kann.

Tab. 9, Abb.15 und 16: zeigen bei Rh- und ABO-Fällen deutlich die Abhängigkeit der Kulminationsamplitude von dem Zeitpunkt des Austausches.

Tab. 9: Zusammenfassung der Beziehung zwischen Kulminationsamplitude und Zeitpunkt der AT-Durchführung bei reifen Neugeborenen mit Mhn im Rh- und ABO-System. (s. Abb. 15 und 16)

		Tage									
		1		2		3		4		5	
Mhn	mg% Bil.	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n
Rh	unter 10	5,99	23	-0,6	1	-1,5	1				
	10 - 20	-0,3	12	-1,68	11	-0,5	3	-5,9	2		
	über 20	-0,85	5	-0,86	10	-10,0	5	-11,25	2	-7,5	3
	gesamt	3,24	40	-4,9	22	-5,85	9	-12,1	4	-7,5	3
ABO	unter 10	5,05	4	-2,1	2						
	10 - 20	-1,16	5	-3,25	14	-3,74	11	-3,47	9	-8,1	1
	über 20	2,2	1	-3,73	7	-6,74	7	-8,65	8	-7,3	4
	gesamt	1,66	10	-3,3	23	-4,91	18	-5,91	17	-7,48	5
Rh + ABO	insgesamt	2,93	50	-4,07	45	-5,22	27	-7,18	21	-7,49	8

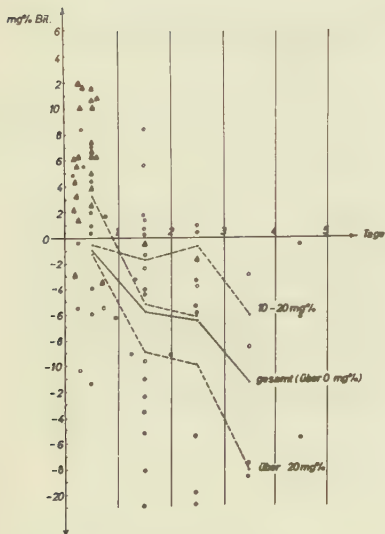


Abb. 15: Beziehung zwischen Kulminationsamplitude und Zeitpunkt der AT-Durchführung bei Neugeborenen (reife) mit Mhn im Rh-System. (s. Tab. 9)

AT erfolgten bei Bilirubinwerten: bis 10 mg% = ●
10 - 20 mg% = ○
über 20 mg% = ◐

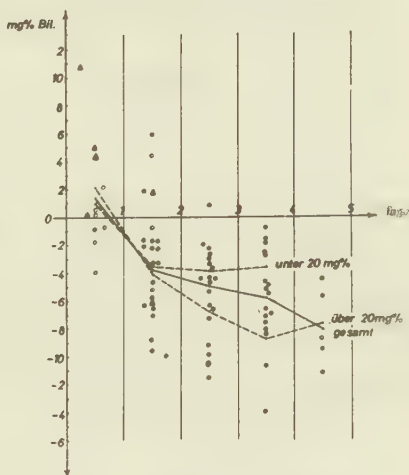


Abb. 16: Beziehung zwischen Kulminationsamplitude und Zeitpunkt der AT-Durchführung bei reifen Neugeborenen mit Mhn im ABO-System.

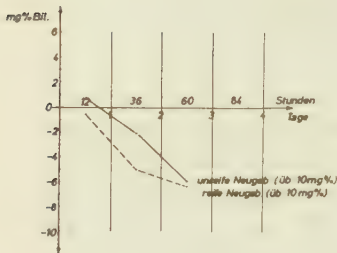
AT erfolgten bei Bilirubinwerten: bis 10 mg% = ●
10 - 20 mg% = ○
über 20 mg% = ◐

(s. Tab. 9)

Mit zunehmenden Lebensalter sinken Maximal- und Mittelwerte. Die während der ersten 24 Lebensstunden ausgetauschten der im Rh- oder ABO-System erkrankten reifen Kinder weisen die höchsten Kulminationswerte auf.

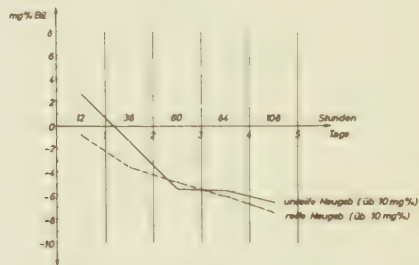
Auch wird deutlich, daß die ABO-Kinder meist erst am zweiten bis vierten Lebenstag, die Rh-Fälle schon am ersten oder zweiten Tag ausgetauscht wurden.

Die AT-Ergebnisse sind bei den Frühgeborenen (Abb.17 und 18) schlechter; der Verlauf der Durchschnittskurve ist zwar ähnlich, doch liegen die Werte der negativen Kulmination höher.



		Tage									
		1		2		3		4		5	
Mhn	mg % Bil.	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n
Rh	unter 10	4,69	8	8,6	1						
	10 - 20	5,67	7	-4,37	3	-1,5	1	-7,7	1	-5,54	2
	über 20	-4,03	7	-1,0	3	-10,4	1	-18,6	1	-20,0	1
	gesamt über 10	0,72	14	-2,16	6	-5,95	2				
reife Neugeb	über 10	-0,48	17	-5,09	21	-6,4	8	-12,1	4		

Abb 17 Beziehung zwischen Kulminationsamplitude und Zeitpunkt der AT-Durchführung bei unreifen Neugeborenen mit Mhn im Rh-System



		Tage										
Mhn		mg% Bil	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n	mg %	n
ABO	unter 10	4,5	3	0,9	2							
	10 - 20	2,75	2	-0,2	4	-3,2	2	-4,8	3	-7,1	1	
	über 20			-4,35	2	-8,3	1	-5,5	5	-6,5	2	
	gesamt über 10	2,75	2	-1,67	6	-5,23	3	-5,4	8	-6,73	3	
reife Neugeb.		über 10	-0,6	6	-3,42	21	-4,91	18	-5,91	17	-7,48	5

Abb 18 Beziehung zwischen Kulminationsamplitude und Zeitpunkt der AT-Durchführung bei unreifen Neugeborenen mit Mhn im ABO-System

Zwar scheint nach diesen Untersuchungen der Blutaustausch umso effektvoller zu sein, je später er durchgeführt wird, d.h. die hohen Kulminationswerte unmittelbar nach der Geburt sinken in den nächsten Lebenstagen ab, doch bleiben für die Gefahr des beginnenden Kernikterus die absoluten Bilirubinwerte maßgebend. Diese steigen mit zunehmenden Lebensalter rasch an und erreichen sehr bald die kritische Grenze (Abb.5 und 6). Eine positive Kulmination von nur wenigen mg% wäre bereits höchst gefährlich und eine Dauerschädigung des Kindes die mögliche Folge.

Für die schweren Fälle des M.h.n., gekennzeichnet durch den steilen Anstieg des Serumbilirubins, gilt weiterhin die frühzeitige AT als Methode der Wahl; nur in den leichteren Fällen darf beobachtend abgewartet werden, allerdings muß immer bei einem in den ersten Tagen erfolgten Blutaustausch mit dem Sekundäranstieg des Serumbilirubins unter Umständen bis nahe der Gefahrenzone gerechnet werden.

Die Untersuchungen lassen aber erkennen, daß eine kritische abwartende Haltung durchaus ihre Berechtigung hat.

Diagnostischer Wert der Blutbildveränderungen

Seitdem erkannt worden ist, daß für die perinatale Säuglingssterblichkeit in einem großen Maße auch der M.h.n. verantwortlich gemacht werden muß, sind die haematologischen Werte genauer untersucht und zur Differentialdiagnose herangezogen worden. Der Bestimmung des Haemoglobins, der Zahl der Erythrozyten, Erythroblasten, Normoblasten und Retikulozyten im kindlichen Blutbild wurde vornehmlich in jener Zeit, in der die serologischen Untersuchungen noch unzureichend und wenig differenziert waren, große Bedeutung zugemessen (3, 9, 17, 29, 35).

Heute aber vermag die Erfassung der Antikörper weit besseren Aufschluß über das Vorliegen eines M.h.n. zu geben als die weniger charakteristischen Zeichen der Anaemie. Somit gilt es jetzt eher retrospektiv zu urteilen, wie stark bei diesem Krankheitsgeschehen ein herabgesetztes Hb, eine Normoblastaemie und eine Vermehrung der Retikulozyten im kindlichen Blut vorhanden ist und dies zur Differentialdiagnose herangezogen werden kann.

Zur eigenen Auswertung einer möglichen Erhöhung der Retikulozyten-Werte bei M.h.n. konnten insgesamt 199 Krankheitsfälle herangezogen werden (Tab. 10):

Tab. 10 : Retikulozyten bei Neugeborenen mit Rh- und ABO-Mhn

Mhn	unter 50‰	über 50‰	über 60 ‰	gesamt
Rh	43 (40%)	64 (60%)	59 (55%)	107
ABO	35 (38%)	57 (62%)	41 (445%)	92

107 Neugeborene waren im Rh-System, 92 im ABO-System erkrankt. Eine Retikulozytose (über 50 ‰), wurde bei der Rh-Unverträglichkeit in 60 ‰ (64 Kinder), bei der ABO-Inkompatibilität in 62 ‰ (57 Kinder) beobachtet.

Berücksichtigt man einen Retikulozytengrenzwert von 60 ‰, so wären 55 ‰ (59 Fälle) im Rh-System und 44,5 ‰ (41 erkrankte Neugeborene) im ABO-System differentialdiagnostisch zu verwerten.

Allerdings bleibt die erhöhte Retikulozytenzahl mit einem Mangel behaftet: sie fällt nämlich in den ersten Lebenstagen mit zunehmendem Lebensalter sehr schnell ab, sodaß die diagnostische Bedeutung bei erkrankten Neugeborenen im Rh-System von vornherein eingeschränkt ist; denn bei dem größten Teil der Kinder mit Rh- M.h.n. wurden die haematologischen Werte wegen dringend notwendigem Blutaustausch bereits unmittelbar nach der Geburt gewonnen.

Zur Beurteilung einer möglichen Normoblastaemie bei M.h.n. standen insgesamt 158 erkrankte Kinder zur Verfügung; bei 91 Neugeborenen war der M.h.n. auf Grund einer Rh- und bei 67 durch ABO-Inkompatibilität zustande gekommen (Tab.11):

Tab.11 : Normoblasten bei Neugeborenen mit Rh- und ABO-Mhn

Mhn	unter 10	über 10	gesamt
Rh	46 (50,5%)	45 (49,5%)	91
ABO	55 (82%)	12 (18%)	67

Wenn man den Grenzwert der Normoblastenanzahl wie die meisten Autoren bei 10 Normo- oder Erythroblasten festlegt, so ergibt sich, daß nur 45 Fälle der im Rh-System und sogar nur 12 Fälle

der im ABO-System erkrankten Kinder mehr als 10 Normoblasten im Blutbild aufwiesen. Umgekehrt ausgedrückt besagt dies, daß 55 Fälle aller erkrankten ABO-Kinder in unserem Krankengut keine "Erythroblastose" waren.

Die Auszählung der Normoblasten im Blutbild des an M.h.n. erkrankten Kindes ist somit sicherlich ohne wesentliche diagnostische Bedeutung.

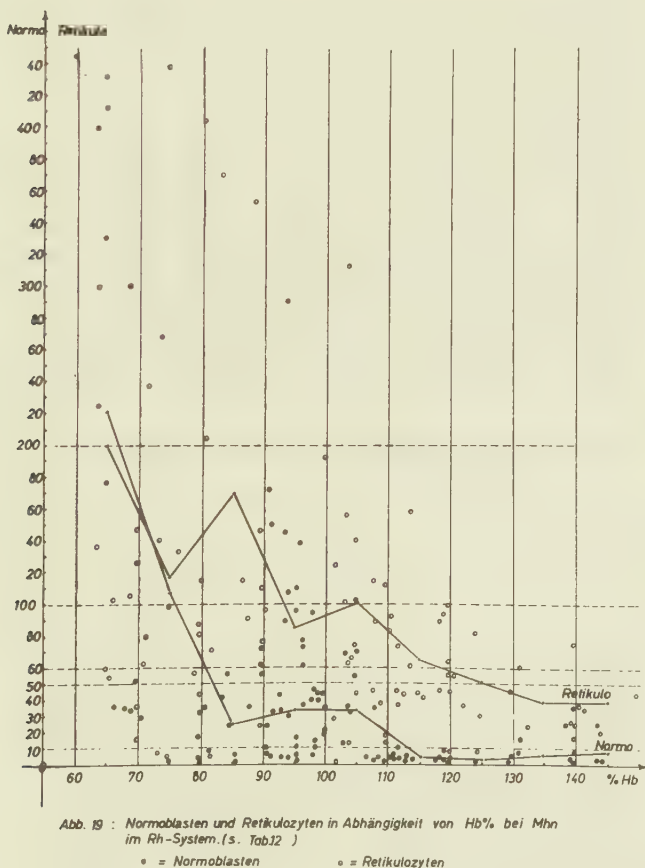
Da ein enger Zusammenhang zwischen Haemoglobingehalt einerseits und Retikulozyten- sowie Normoblastenzahl andererseits besteht, war es notwendig, diese gegenseitige Beeinflussung deutlicher zu verfolgen, um dem diagnostischen Wert haematologischer Ergebnisse gerecht zu werden. Tab.12 zeigt die tabellarische Übersicht, Abb.19 und 20 lassen die Zusammenhänge in graphischer Darstellung erkennen.

		% Hämoglobin																	
	Mhn	65	n	75	n	85	n	95	n	105	n	115	n	125	n	135	n	145	n
Normo- blasten	Rh	2190	9	1061	8	220	10	316	21	301	14	423	13	26	5	68	5	88	6
	ABO			10	1	115	4	68	12	35	11	92	18	67	13	50	6	20	2
	gesamt			944	9	190	14	224	33	188	25	71	31	55	18	58	11	71	8
Retikulo- zyten	Rh	1996	8	1151	11	1693	11	845	24	1005	16	620	17	521	9	352	5	370	6
	ABO			480	1	1030	4	805	14	557	22	695	27	808	13	649	9	1015	2
	gesamt			1095	12	1517	15	830	38	745	38	666	44	691	22	543	14	531	8

Tab.12: Zusammenfassung der Beziehungen zwischen Normoblasten- und Retikulozytenwerte in Abhängigkeit von Hb% bei Mhn im Rh- und ABO-System. (s. Abb. 19, 20 und 21)

In den graphischen Darstellungen (Abb.19 und 20) wurden 199 Retikulozytenwerte (107 gehören dem Rh-M.h.n. und 92 dem ABO-M.h.n. an) und 158 Normoblastenangaben (91 mal

lag eine Rh-Inkompatibilität und 67 mal eine ABO-Unverträglichkeit zu Grunde) dem jeweilig gefundenen Hb-Gehalt in % zugeordnet. Die daraus resultierenden Normoblasten- und Retikulozytendurchschnittswerte für jede folgende Zehn-Prozent-Haemoglobinstufe wurden nach Ausrechnung (Tab.12) als Mittelwertskurven dargestellt.



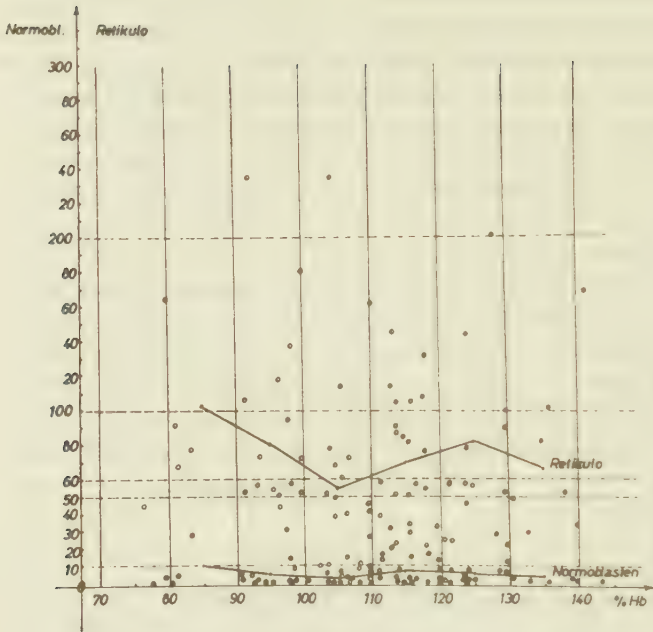


Abb. 20 : Normoblasten und Retikulozyten in Abhängigkeit von Hb% bei Mhn im ABO-System (s. Tab. 12)

• = Normoblasten

○ = Retikulozyten

Daraus lassen sich folgende Ergebnisse ableiten:

- 1.) Es herrscht überwiegend eine deutliche Anaemie vor:
das Haemoglobin ist stark erniedrigt, wobei die grössere Ausprägung des anaemischen Blutbildes die Rh-bedingten Krankheitsfälle erfahren. Nur 16 von 91 Rh-Erkrankungen, bei denen Normoblasten bestimmt wurden, zeigen gegen- über 21 von 67 ABO-M.h.n. einen Hb-Gehalt über 120 % auf. Ein ähnliches Verhältnis findet sich in der Gruppe, in der die Retikulozytenwerte von Hb-% in Korrelation ge- bracht wurden: 20 von 107 Rh-Fällen stehen 24 von 92 im

ABO-System erkrankten Kindern gegenüber. Noch deutlicher tritt der Unterschied zutage, wenn der Hb-Gehalt unter 90 % in den beiden Systemen verglichen wird. Während bei nur 5 ABO-Patienten in der Normoblastentabelle dieser Haemoglobinwert ermittelt wurde, waren es bei Rh-M.h.n.-Kindern 27. Ein ähnliches Verhältnis gilt auch für die Retikulozytenvergleiche.

- 2.) Die Normoblasten stehen in einem direkten Zusammenhang mit dem Hämoglobingehalt. Während im ABO-System bei nur 12 % der 67 erkrankten Kinder eine Erhöhung der Normoblasten im Blutbild besteht, wird im Rh-System der Grenzwert in 45 der 91 Krankheitsfälle überschritten. Zugleich fällt aber auf, daß nur 2mal die Normoblastenzahl bei physiologischem Hb (über 110 %) oberhalb der Norm liegt.

Abb.21 verdeutlicht diesen Sprung der Normoblasten aus dem pathologisch erhöhten in den physiologischen Bereich bei nicht herabgesetzten Haemoglobingehalt. Die "Erythroblastose" im Blutbild des Neugeborenen kann daher nicht zu differentialdiagnostischen Zwecken herangezogen werden.



Abb. 21 : Zusammenfassung der Beziehungen zwischen Normoblasten- und Retikulozytenwerte in Abhängigkeit von Hb% bei Mhn im Rh- und ABO-System. (s. Tab.12, Abb.19 und 20)

- 3.) Das Verhalten der Retikulozyten ist nicht ganz eindeutig. Sicherlich wird der Haemoglobingehalt des Einzelerythrozyten durch die Zahl der Retikulozyten beeinflusst, doch liegt die Gesamtdurchschnittskurve bei jedem Hb über dem Limit von 50 ‰.

Allerdings läßt diese Untersuchung nicht den Schluß zu, daß beim M.h.n. im Rh-System die Retikulozytose pathognomonisch ist, immerhin werden in 60 % aber pathologische Werte erreicht. Dagegen ist sie jedoch bei dem ABO-M.h.n. von Bedeutung, denn

- a) in 62 % der 92 Fälle fiel eine Retikulozytose auf (Tab.10).
- b) selbst bei physiologischem Hb zeigt das Blutbild überwiegend erhöhte Retikulozytenwerte (Abb.20).
- c) die Bestimmung der Retikulozyten wurde bei den Neugeborenen mit M.h.n. auf der Basis einer ABO-Inkompatibilität meist nach dem 2.Tag infolge später Einweisung durchgeführt (Tab.6), sodaß die Abhängigkeit des Retikulozytenwertes vom Lebensalter im Sinne eines Abfalles weniger berücksichtigt zu werden braucht.

Somit muß ein erhöhter Retikulozytenwert im Blutbild des Neugeborenen ohne bekannte Antikörpergenese den Verdacht auf einen vorliegenden M.h.n. lenken, zumal auch FISCHER (17) für die Hyperbilirubinanaemie nur in 6 % der Fälle eine Retikulozytose über 50 ‰ gefunden hat.

Das Verhalten des Coombs-Testes und der mütterlichen
Antikörper beim ABO-M.h.n.

Diese Untersuchung bezieht sich auf insgesamt 142 Neugeborene, die an einem M.h.n. im ABO-System erkrankt waren. 115 Kinder gehörten der Blutgruppe A, 27 der Blutgruppe B an; bei allen Müttern fand sich die Blutgruppe O. Doppelsensibilisierungen (Anti-A oder -B und Anti- D) wurden nicht berücksichtigt.

Es ist bekannt, daß der ABO-M.h.n. nicht darauf beruht, daß die natürlicherweise im Blut der Mutter vorhandenen Iso-Antikörper Anti-A oder/und Anti-B eine Schädigung des A- bzw. B- geprägten Feten herbeiführen - ihr Molekulargewicht läßt einen diaplazentaren Übertritt weniger zu - sondern Immunantikörper; sie sind Serumglobuline so geringer Molekulargröße, daß sie die Plazenta leicht passieren und damit auf den Feten übertreten (8).

Der direkte Coombs-Test, also der Nachweis von Antikörpern an den kindlichen Erythrozyten, war nur in 12 Fällen positiv. Dies überrascht keineswegs, denn meist (90 %) ist dieser Test bei Neugeborenen mit ABO-M.h.n. negativ; die A- bzw. B-Rezeptoren der kindlichen Ery sind bei der Geburt in einem noch unreifen Zustand; eine ausreichende Bindung der Antikörper kann daher nicht erfolgen. Dagegen gelingt der Nachweis von Immunantikörpern im mütterlichen Serum immer. Agglutinations- und Konglutinationstiter, oder kompletter und inkompletter Antikörpertiter zeigen ein interessantes Verhalten: Tab.13 und 14:

- 1.) Der komplette AK-Titer liegt in jedem Fall unter dem inkompletten (Tab.13).

		abs. Titer & Titerstufen																	
		D	n	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	ges.	
O/A	komp.	5,36	115	2	7	21	39	23	13	7	3							115	
	in-komp.	11,4	115				1			5	14	12	23	10	32	0	2	115	
O/B	komp.	5,7	27			5	8	6	6	2								27	
	in-komp.	12,2	27			1				2	1	1	1	6	0	3	3	27	
ges.	komp.	5,42	142	2	7	26	47	29	19	9	3							142	
	in-komp.	11,6	142			1	1			7	15	13	24	24	40	11	5	142	

Tab. 13: Komplette und inkomplette Antikörper-Titer bei 142 Müttern von Kindern mit ABO-M.h.n.
D = Durchschnitt

Sowohl bei der O/A- wie auch bei der O/B-Mutter-Kind-Konstellation zeigt der komplette Titer einen Gipfel bei der Titerstufe 5 (= 1:32), der inkomplette bei Titerstufe 11-13 (= 1:2 000-8 000).

- 2.) FISCHER hat bei seinen Untersuchungen festgestellt, daß der höchste Konglutinationstiter bei O-Müttern mit negativem AB-Gamma-Test und gesunden Kindern 9 Stufen gegen A₁ und 8 Stufen gegen B beträgt (17). Bei der Annahme eines pathologisch erhöhten Anti-A-Titers ab 10 Stufen und eines Anti-B-Titers ab 9 Stufen würden in Tab.13 von den erkrankten 115 Kindern mit Anti-A-M.h.n. 95 und von den 27 Kindern mit Anti-B-M.h.n. 24 Kinder erfasst werden. Allerdings hat FISCHER zur Bestimmung des Konglutinationstiters als Konglutinin Rinderalbumin verwendet, sodaß seine Titerwerte durchschnittlich um 3 Titerstufen niedriger liegen. In Berücksichtigung dieses wesentlichen methodischen Unterschiedes muss also für unsere Untersuchung der pathologisch erhöhte Anti-A-Titer bei 13 Stufen, der Anti-B-Titer bei 12 Stufen angenommen werden, sodaß von den 115 mit Anti-A-M.h.n. erkrankten Kindern nur noch 42 und von den 27 Anti-B-M.h.n. Neugeborenen 20 Kinder erfasst worden wären. Bei einem solchen

Vorgehen hätte man also nur etwa die Hälfte aller Erkrankten zu diagnostizieren vermocht.

- 3.) Die Bestimmung der Titerstufendifferenz, d.h. die Stufendifferenz zwischen den kompletten und inkompletten AK-Titern erreicht einen Durchschnittswert bei der O/A-Konstellation von 6,1 Titerstufen und bei der O/B-Konstellation von 6,48 Stufen (Tab.14).

Titerstufendifferenz																
		D	n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	ges.
	O/A	6,1	115		1	3	5	14	21	21	25	10	12	2	1	115
	O/B	6,48	27	1		1	1	1	4	5	5	5	1	2		27
	ges.	6,18	142	1	1	4	6	15	25	26	30	15	13	4	1	142

Tab.14: Differenz zwischen den kompletten und inkompletten Antikörper-Titern bei 142 Müttern von Kindern mit ABO-Mhn. (s. Abb. 22)

D = Durchschnitt

Die graphische Darstellung dieses Ergebnisses zeigt Abb.22.

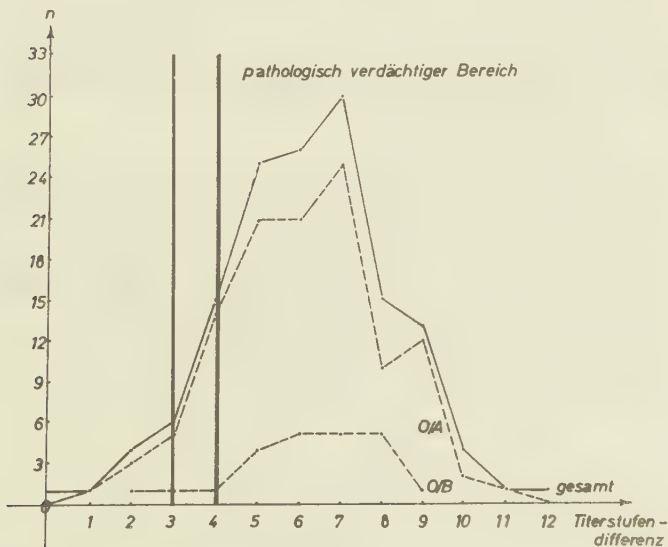


Abb. 22: Differenz zwischen den kompletten und inkompletten Antikörper-Titern bei 142 Müttern von Kindern mit ABO-Mhn. (s. Tab.14)

Nur in 12 von insgesamt 142 Fällen weist die Tierstufendifferenz bei den Müttern weniger als 4 Stufen auf; 91,5 % aller erkrankten Neugeborenen wären also mit dieser serologischen Methode erfasst worden. Mit einer Erkrankung des Kindes ist demnach zu rechnen, wenn die Titerstufendifferenz mindestens 4 Stufen beträgt. FISCHER gibt eine Differenz von mehr als 5 Stufen an, doch muß auch hier wiederum die abweichende Methode seiner Konglutinationstiterbestimmung betont und in Betracht gezogen werden; er hat nämlich in Einzelfällen nachweisen können, daß auch 5 Titerstufen bei Frauen ohne Immunantikörper und mit gesunden Kindern als Titerdifferenz auftreten können.

- 4.) Einem Blutaustausch mußten 128 Kinder unterzogen werden, 14 Fälle wurden nicht ausgetauscht. Der Austausch erfolgte auf Grund klinischer Symptome, Bilirubinspiegel und serologischer Werte. Die Indikation für eine Blutaustauschtransfusion darf deshalb nicht allein auf Grund der Kenntnis von Antikörperbefunden gestellt werden. Die Reaktion des kindlichen Organismus auf die Antikörper im ABO-System ist unterschiedlich groß, sicherlich aber geringer als beim Rh-M.h.n.

Die Gegenüberstellung zweier Krankheitsfälle soll deutlich machen, daß nicht allein die Antikörperbefunde die Indikation für einen Blutaustausch stellen dürfen:

Das erste Kind war 1962 eine Woche nach dem errechneten Geburtstermin geboren worden und wurde am 2. Lebenstag mit einem Gesamtbilirubin von 22,77 mg% in die Klinik aufgenommen; das Geburtsgewicht betrug 3 880 g; die serologischen Daten waren folgende: Kind: A₁MCCDee, Anti-A₁ und Anti-A₂ ∅; Mutter: OMNCDee, Anti-A₁: komplett 1:16, inkomplett 1:256, Anti-A₂: komplett 1:4, inkomplett: 1:8; Hb: 116 %, Ery: 4,88 Mill. Es erfolgte eine AT;

der weitere Anstieg des Serumbilirubins auf 24,57 mg% am 3. Lebenstag machte eine zweite und das Verharren auf 23,8 mg% am 4. Tag sogar eine 3. Austauschtransfusion nötig. Trotz dieser eingeleiteten Maßnahmen konnte eine Zerebralschädigung im Sinne eines Kernikterus nicht verhindert werden. Die Titerstufendifferenz der Mutter betrug für Anti-A₁ nur 4 Stufen.

Zweites Kind: es war ebenfalls eine Woche nach dem errechneten Geburtstermin mit einem Geburtsgewicht von 3 300g geboren und am 2. Lebenstag in die Klinik gebracht worden. Das Gesamtbilirubin betrug bei der Einweisung 11,9 mg%. Der serologische Befund war folgender: Kind: AMNcDEE, Anti-A₁ und Anti-A₂ = ∅; Mutter: OMNcde/cde, Anti-D = ∅, Anti-A₁: komplett 1:8, inkomplett 1:2000; Hb: 125 %, Ery: 6,12 Mill. Ein Austausch erfolgte nicht, die weitere Beobachtung zeigte, daß der Serumbilirubinspiegel am 3. Lebenstag den gleichen Wert aufwies, am 4. Lebenstag auf 11,3 mg% zurückging, um dann weiter abzufallen. Nach 24 Tagen konnte das Kind geheilt entlassen werden. Die Titerstufendifferenz der Mutter betrug für Anti-A₁ 8 Titerstufen.

Schwere der Erkrankung und Prognose der auf einen M.h.n.
folgenden Kinder

Bislang herrschte allgemein die Meinung vor, daß nach einem Rh-M.h.n. die folgenden Kinder schwerer erkrankten und die Hoffnung auf ein gesundes Kind unwahrscheinlicher würde. (8, 34, 56). Man nahm an, jede weitere Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind würde die Immunisierung bei der Mutter und damit die Bildung von Rh-Antikörpern verstärken. Im ABO-System schien allerdings die Aussage über die Prognose schwieriger, zumal häufig schon das erstgeborene Kind erkrankt.

Auch PFLEIDERER gab neuerdings durch seine Untersuchungen Anlaß, solche Vorstellungen neu zu überdenken und weitere Untersuchungen anzustellen (43). Er stellte nämlich an seinem Beobachtungsgut fest, daß bei Berücksichtigung a l l e r Kinder Rh-sensibilisierter Frauen der Schädigungsgrad der folgenden gegenüber dem vorangehenden Kind in 45 % aller 255 untersuchten Fälle gleich stark ist (Tab.20); in 30,5 % hat er sogar einen günstigeren und bei nur 24,5 % einen schwereren Verlauf beobachtet.

In den von uns beobachteten 298 Schwangerschaften, die bei 163 im Rh-System sensibilisierten Frauen nach deren Sensibilisierung erfolgt waren, traten - wie in Tab.15 dargestellt wird - folgende verschiedene Schädigungen auf:

Rh -Mhn	eigene Ergebnisse		Ergebnisse von Pfleiderer	
	n	%	n	%
Schädigungsgrad				
gesund	21	7,05		14,5
leichter Ikterus ohne AT	18	6,05		
mit AT, leben	180	60,5		42,0
vor AT verstorben	19	6,3		9,7
während oder nach AT verstorben	16	5,4		2,0
Totgeburt	19	6,3		23,4
Abort	25	8,4		8,5
Zahl der Schwangerschaften	298	100	414	100
Zahl der sensi- bilisierten Frauen	163		189	

Tab.15 : Schädigungsgrad von 298 Schwangerschaften bei 163 sensibilisierten Frauen. (Vergleichsergebnisse von Pfleiderer)

215 Neugeborene (= 72,3 %) mußten auf Grund klinischer Symptome und serologischer Befunde einer AT unterzogen werden, davon konnten 180 Kinder (= 60,5 %) gerettet werden, 19 (= 6,3 %) kamen vor dem Austausch und weitere 16 (= 5,4 %) während oder nach der AT ad exitum. 13 % waren entweder gesund oder es trat nur ein leichter Ikterus auf (die genaue Anzahl rh-negativer Kinder konnte nicht ermittelt werden, da auch katamnestische Angaben bei dieser Untersuchung Verwendung fanden). Gegen die Annahme, es würde sich bei diesen 13 % durchweg um rh-negative Kinder handeln, spricht der Fehlbestand von mindestens 2 - 3 %, da in unserer Bevölkerung die Geburt solcher Kinder in über 15 % erwartet wird. PFLEIDERER erklärt das Defizit dadurch, daß, wenn das zweite Kind rh-negativ ist, häufig die Sensibilisierung erst in der 3.Schwangerschaft erkannt wird.

Wie in Tab.15 weiter ersichtlich ist, endeten 8,4 % dieser Schwangerschaften mit einem Abort und 6,3 % durch Totgeburt (bei PFLEIDERER 23,4 %).

Die vergleichende Untersuchung bei 235 Schwangerschaften von 141 Frauen nach ihrer Sensibilisierung auf Grund einer ABO-Inkompatibilität (Tab.16) zeigt, daß zwar 150 Neugeborene

ABO-Mhn		
Schädigungsgrad	n	%
gesund	27	11,5
leichter Ikterus ohne AT	44	18,7
mit AT, leben	144	61,3
vor AT verstorben	1	0,4
während oder nach AT verstorben	5	2,2
Totgeburt	1	0,4
Abort	13	5,5
Zahl der Schwangerschaften	235	100
Zahl der sensi- bilisierten Frauen	141	

Tab.16 : Schädigungsgrad bei 235 Schwangerschaften bei 141 sensibilisierten Frauen

gesamte vorangehende Geburtenreihe keine M.h.n.-Symptome zeigten, ebenfalls gesondert herausgestellt ("nur gesund").

Es waren auf Grund einer Rh-Inkompatibilität (Tab.17) 177 Neugeborene an einem M.h.n. erkrankt. In Übereinstimmung mit der LEVINE'SCHEN Theorie, der zufolge dieser Krankheit immer eine Sensibilisierung der Mutter vorangehen muß, fanden wir, daß in nur 10 Fällen (= 5,6 %) bereits das erste Kind betroffen war (11). 5 mal konnten vorangegangene Bluttransfusionen, in einem Fall eine Totgeburt und in einem anderen ein Abort als vermutliche Sensibilisierungsursachen nachgewiesen werden. 3 Erstsensibilisierungen bleiben also ungeklärt. In zwei Fällen mußte das unmittelbar danach geborene Kind mit einem Blutaustausch behandelt werden, nur einmal war der Austausch von Erfolg.

Entsprechend der normalen Geburtenhäufigkeit in der Schwangerschaftsreihe war zu erwarten, daß das folgende 2. und 3. Kind den größten prozentualen Anteil an M.h.n.-Erkrankungen einnimmt. Tatsächlich gehörten 114 Kinder (= 64 %) dieser Doppelgruppe an.

Auf Grund der häufig beobachteten Sensibilisierung durch die 1. Schwangerschaft muß natürlich ein großer Unterschied in der Beurteilung der dem 2. und 3. Kind vorangegangenen Graviditäten auftreten. So findet man erwartungsgemäß das 2. Kind in 60 Fällen erstmals erkrankt, wobei 50 mal ein gesundes Kind - (in 2 Fällen war das gesunde Kind erst auf eine Totgeburt gefolgt) - und 2 mal ein leichter, nicht behandelter Ikterus unmittelbar voranging. Totgeburten und Aborte blieben in ihrer Häufigkeit im Bereich der normalen statistischen Erwartung. Ein ganz anderes Bild bietet sich, wenn das 3. Kind (54 Fälle) Bezugspunkt wird: nur noch 25 dieser erkrankten Neugeborenen direkt vorausgegangene Kinder zeigten keine Zeichen eines M.h.n., 8 mal war ein leichter Ikterus,

9 mal die schweren Formen des M.h.n. aufgetreten (davon konnten 2 Kinder trotz AT nicht gerettet werden). Bemerkenswert war zugleich die große Anzahl der Aborte (9 Fälle).

Ähnliches läßt sich für die vor dem 4.Kind erfolgten Schwangerschaften ableiten: 29 mal erkrankte das 4.Kind, 11 mal mußte es als Ersterkrankung in der Geburtenfolge betrachtet werden. In 10 Fällen war bei vorausgegangenem 3.Kind ein Blutaustausch nötig; (3 mal blieb der Austausch ohne Erfolg).

Wenn man mit der Beurteilung der dem erkrankten Kind vorangegangenen Schwangerschaften bezüglich ihrer Schädigungsgrade in der Geburtenfolge fortfährt, werden 2 wichtige Ergebnisse deutlich:

1. die prozentuale Häufigkeit der geschädigten Kinder bleibt konstant; auch die Zahl der trotz Austauschtransfusion verstorbenen Neugeborenen nimmt nicht zu.
2. In 2 Fällen war das 6.Kind, in weiteren 2 Fällen das 7. und 1 mal sogar erst das 11.Kind erstmals erkrankt. Bluttransfusionen als Sensibilisierungsursache konnten hier ausgeschlossen werden. Es braucht also die Sensibilisierung auf Grund einer Rh-Inkompatibilität nicht immer frühzeitig zu erfolgen, vielmehr können auch sog. Spätsensibilisierungen vorkommen.

Das Kind R.R. (Kr.bl.Nr. 289/60) kam als 11. Kind mit einem Geburtsgewicht von nur 1560 g 6 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin zur Welt. Von den 10 Geschwisterkindern waren 10 Rh-positiv (D), sodaß die Sensibilisierung der Mutter sicherlich schon viel früher hätte erfolgen können. Das nachfolgend geborene 12. Kind (Kr.bl.Nr. 2078/61), dessen Blutbild eine schwere Anaemie am 7. Tag (=Aufnahmetag) aufwies, mußte ebenfalls wegen Rh-M.h.n. mit einem Blut-austausch behandelt werden.

Ein unterschiedlicher Schweregrad des M.h.n. war bei den Spätsensibilisierungen nicht erkennbar.

Die den jeweils in der Geburtenfolge Erkrankten nachfolgenden Schwangerschaften werden zwar in Tab. 17 für Rh-Fälle und Tab. 18 für ABO-Kinder dargestellt, doch soll dieses Problem später näher untersucht werden.

Im Vergleich zu den M.h.n.-Fällen im Rh-System erlauben die 141 ABO-Erkrankungen bezüglich des erkrankten, des vorangegangenen und des nachfolgenden Kindes folgende Unterschiede wiederzugeben (siehe Tab. 18):

erkranktes Kind			vorausgegangen												nachfolgend										
ABO-Mhn			gesund			leichter Ikterus ohne AT			mit AT (-) gestorben			Totgeburt			Abort			gesund		mit AT (-) gest.		Totgeburt		Abort	
	n	%	nur	u	%	ges.	u	%	ges.	u	%	ges.	u	%	ges.	u	%	ges.	u	ges.	u	ges.	u	ges.	u
1. Kind	40	34										1	1		4	3		9	7	4 (1)	4 (1)			1	1
2. Kind	51	36,2	39	42	82,5	3	3	5,9	4 (1)	4 (1)	7,9	2	1		11	1		11	11	9 (1)	6			1	
3. Kind	26	10,4	10	17	65,5	6	6	19,2	6 (2)	4	15,4	2			2			1	1	3	2			1	
4. Kind	9	6,4	2	4		2	1		3	2					4	2		1	1	1	1			1	
5. Kind	5	3,5	1	2		7	2		2	1															
6. Kind	1	0,75				5	1																		
7. Kind	1	0,75				1			3						2	1									
gesamt	141	100	52	65		24	12		10	11		4	2		19	8		22	20	17	13			4	

Tab. 18 : Schicksal der vorausgegangenen und nachfolgenden Schwangerschaften bei 141 Neugeborenen mit Mhn im ABO-System (vom erstmalserkrankten Kind wurde ausgegangen)

u = unmittelbar vorausgegangen oder nachfolgend

1. Erwartungsgemäß war in 34 % (= 48 Fälle) bereits das erstgeborene Kind an einem M.h.n. erkrankt. 1 mal ging eine Totgeburt und 3 mal ein Abort unmittelbar voraus. Von den 12 unmittelbar nachfolgend geborenen Kindern waren 7 gesund, 4 mußten ausgetauscht werden (1 Neugeborenes starb trotz Austausch) und 1 mal endete die Schwangerschaft durch einen Abort.
2. Die Anzahl der gesunden unmittelbar vorausgegangenen oder nachfolgenden Kinder ist höher. Die O-Kinder konnten nicht ausgesondert werden.
3. Nur wenige erkrankte Neugeborene konnten trotz Austausches nicht gerettet werden. 11 mal wurde das unmittelbar vorausgegangene Kind ausgetauscht - nur 1 mal ohne Erfolg. Bei den nachfolgend geborenen Kindern verstarb von den 13 mit Blutaustausch behandelten Kindern 1 Neugeborenes.
4. Auch bei Inkompatibilitäten im ABO-System muß mit Spätsensibilisierungen im Sinne einer in der Geburtenfolge späten Ersterkrankung gerechnet werden. In unserem Krankengut fanden wir in 3 Fällen das 5. Kind erstmals an einem M.h.n. erkrankt. Allerdings konnten bei den vorhererfolgten Schwangerschaften die Blutgruppenkonstellationen nicht ermittelt werden.

In Tab.19 wird der Schädigungsgrad bei 128 nachfolgend geborenen Kindern von 72 im Rh-System sensibilisierten Müttern dargestellt und das prognostisch bedeutsame Ergebnis in Tab.20 zusammengefaßt:

geschädigt	n	%	Pfleiderer	
			n	%
gleich	55	42,9		45,0
weniger	49	38,1		30,5
stärker	24	19,0		24,5
gesamt	128	100	255	100

Tab. 20 : Schädigungsgrad nachfolgend geborener Kinder.

Danach war nach unseren Untersuchungen das nachfolgende Kind in 42,9 % gleich stark geschädigt, bei 38,1 % fand sich ein geringerer und bei nur 19 % ein stärkerer Schädigungsgrad (rh-negative Kinder konnten nicht ausgeschlossen werden).

Die relativ große Besserungsquote in der Geburtenfolge ist sicherlich so zu deuten, daß in manchen Fällen der M.h.n. nicht sofort erkannt und so das Kind zu spät durch einen Blutaustausch behandelt wurde, zumal unsere Untersuchungen bis auf das Jahr 1957 zurückreichen.

Der prozentuale Anteil des gleichstarken Schädigungsgrades kann deshalb wohl etwas höher angenommen werden.

Es konnten (siehe Tab.19) nach 45 erfolgreich ausgetauschten Kindern wieder 26 durch AT gerettet werden. Nur 4 Neugeborene waren trotz Austausch post partum verstorben, 3 mal endeten die Schwangerschaften mit einer Totgeburt und 6 mal durch Früh- oder Spätaborten, 6 Kinder waren gesund. Überraschend war besonders die Tatsache, daß nach 21 p.p. gestorbenen noch 12 Kinder mit einem Austausch überlebten und bei 14 vorangehenden Totgeburten 7 nachfolgende Neugeborene mit einer AT erfolgreich behandelt werden konnten.

Nach PFLEIDERER scheint ein vorangehender Spätabort besonders ungünstig zu sein; dies konnte bei der Prüfung unseres Beobachtungsgutes nicht bestätigt werden.

Im Kollektivvergleich ergibt sich folgendes:

Fast 11 % aller nachfolgenden Neugeborenen kamen als gesunde Kinder zur Welt oder zeigten nur einen leichten Ikterus; 22 % waren es bei den vorangehenden Kindern. Bemerkenswert ist, daß den 45 erfolgreich ausgetauschten Fällen (= 35 %) in der Gruppe des zuerstgeborenen Kindes 77 (= 60 %) nachfolgten, die ebenfalls durch Blutaustausch gerettet werden konnten. Den 18 (= 14 %) p.p. gestorbenen nachfolgenden Schwangerschaften gingen 21 (= 16,4 %) gleichen Schädigungsgrades voraus. Die Zahl der Totgeburten sank von 10,9 % auf 4,7 % und die der Aborte von 15,7 % auf 10,4 %.

Die Prüfung in den einzelnen Gruppen unter Vergleich im Kollektiv deuten darauf hin, daß eine Änderung des Schädigungsgrades von Kind zu Kind zwar durchaus möglich ist, häufig aber dieselbe Schädigung beobachtet wird. Von einer steten Verschlechterung des M.h.n. in der Geburtenfolge kann daher nicht die Rede sein. Vielmehr darf angenommen werden, daß auf ein lebendes und erfolgreich aus-

getauschtes Kind wieder ein lebendes folgen wird, während nach einem totgeborenen schon häufiger mit einem toten oder p.p. ad exitum kommenden Neugeborenen gerechnet werden muß. Es scheint also eher, daß jeder Antikörperträgerin auch eine bestimmte Sensibilisierungsstärke zuzuordnen ist, die nur infolge außergewöhnlicher Umstände geändert wird, vielleicht z.B. als Boostereffekt, nach Erkrankung, Impfung etc.

Das Untersuchungsergebnis des Schädigungsgrades in der Geburtenfolge bei ABO-sensibilisierten Müttern (Tab.21) ist mit den Ergebnissen bei den Rh-M.h.n. in zweierlei Hinsicht schlecht zu vergleichen:

		Schädigungsgrad des nachfolgenden Kindes						
Schädigungsgrad des vorangehenden Kindes	ABO-Mhn	gesund	l. Ikterus ohne AT	mit AT lebt	p.p. gest	Totgeburt	Abort	gesamt n (%)
	gesund	2	2	4	1		1	10 17,1
	l. Ikterus ohne AT	7	7	13	1		1	29 32,3
	mit AT lebt	17	3	15	1	1	6	45 50
	p.p. gest	1	1	1				3 3,3
	Totgeburt							
	Abort			3				3 3,3
	gesamt	n	27	13	36	3	1	10 90 100
		(%)	30	14,5	40	3,3	11,1	100

Tab 21 Schädigungsgrad von 90 nachfolgend geborener Kinder von 59 sensibilisierten Müttern

1. Die Zahlen in den einzelnen Gruppen sind kleiner, denn die Beobachtungen stützen sich nur auf insgesamt 90 nachfolgend geborene Kinder.

und 2. Der starke Schädigungsgrad im Sinne eines p.p. gestorbenen Kindes, einer Totgeburt oder eines Früh- und Spätabortes ist selten beobachtet worden.

Dadurch wird ein prognostisch ungünstigeres Ergebnis als bei den Rh-Fällen vorgetäuscht (Tab.22):

<i>geschädigt</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<i>gleich</i>	24	26,6
<i>weniger</i>	33	36,7
<i>stärker</i>	33	36,7
<i>gesamt</i>	90	100

Tab. 22 : Schädigungsgrad nachfolgend geborener Kinder.

Bei 36,7 % war der Krankheitsverlauf des nachfolgenden Kindes schwerer, in 26,6 % blieb der Schädigungsgrad gegenüber der vorangegangenen Schwangerschaft gleich stark und bei 36,7 % wurde das spätere Kind weniger geschädigt.

Erwartungsgemäß war im ABO-System - siehe Tab.21 - die Gruppe der gesunden oder nur leichtgeschädigten Neugeborenen sowohl bei den vorangehenden als auch bei den nachfolgend geborenen Kindern sehr groß, zumal die O-Kinder nicht ausgeklammert werden konnten; zusammen betrug die Quote über 43 %. 45 mal (= 50 %) mußte das Erstgeborene mit einer AT behandelt werden, während nur insgesamt 36 Kinder

mit demselben Schädigungsgrad folgten. Unmittelbar auf eine erfolgreiche Austauschtransfusion kam es in 20 Fällen zu einem gesunden bzw. leicht ikterischen Kind, während 15 mal eine Bluttransfusion vorgenommen werden mußte. 1 mal war das Neugeborene p.p. verstorben und 9 Schwangerschaften endeten mit Tot- oder Spätaborten.

Wenngleich die einzelnen Gruppen der Schädigungsgrade bei Erkrankungen im ABO-System meist eine statistische Sicherung nicht zulassen, kann man dennoch, wenn alle Kinder der im ABO-System sensibilisierten Frauen auf ihren Schädigungsgrad dem vorangehenden Kind gegenübergestellt werden, folgendes Ergebnis festhalten:

1. Zur Beurteilung des Schädigungsgrades stehen meist nur lebende Kinder zur Verfügung: Totgeburten, Aborte oder unmittelbar nach der Geburt verstorbene Neugeborene werden selten beobachtet.
2. Das prognostisch ungünstigere Ergebnis in Tab.22 ist nur vorgetäuscht und muß mit diesem Vorbehalt angesehen werden.
3. Der Anteil der nachfolgend gesunden oder nur leichtgeschädigten Kinder ist hoch (44,5 %).
4. Fast alle ausgetauschten nachfolgenden Neugeborenen können wie die mit AT behandelten vorangehenden gerettet werden; nur 2 Kinder sind trotz Austausches verstorben.

Der M.h.n. im ABO-System hat also eine wesentlich bessere Prognose als der Rh-M.h.n.

Zusammenfassung

Es wurde ein Krankengut von 556 Kindern, davon 298 Rh-, 235 ABO-, 2 Le^a-, sowie 21 Doppelsensibilisierungen von 327 Müttern aus den Jahren 1957 - 1966 aufgeschlüsselt, und die erhaltenen Ergebnisse in Korrelation gebracht (Katamnestisch erfaßte Kinder sind in diesen Zahlen mit-enthalten).

Dabei ergaben sich folgende Schlußfolgerungen:

1. a) Der Anteil der Rh-bedingten M.h.n.-Fälle übertrifft zwar mit 184 Erkrankungen die im gleichen Zeitraum gefundenen 149 ABO-Sensibilisierungen, doch zeigen die Untersuchungen unseres Krankengutes in den letzten 5 Jahren, daß beide Systeme gleich häufig betroffen sind.

b) Bei den Erkrankungen im Rh-System ist eine deutliche Prävalenz der Knaben zu erkennen, was für die ABO-Erkrankungen weniger zutrifft.

c) Eine Bevorzugung von Frühgeborenen (Geburtsgewicht bis 2500 g) beim M.h.n. kann für beide Systeme abgelehnt werden, denn der Frühgeborenenanteil bei den Rh-Fällen mit 7,3 % überschreitet keineswegs die normale Frühgeborenenquote.
2. Die besseren Therapieerfolge während der letzten Jahre muß nach diesen Untersuchungen der Zunahme der Frühbehandlung zugeschrieben werden: war nämlich die Einweisung innerhalb des ersten Tages erfolgt und damit eine Frühbehandlung möglich, konnten im Rh-System 92,5 % der behandelten Neugeborenen geheilt werden; wurden dagegen die Patienten erst nach diesem 24-Stunden-Termin in die Klinik gebracht, ließen sich nur 70 % retten.

3. Die Kriterien für den Zeitpunkt der Blutaustauschtransfusion werden von den einzelnen Autoren verschieden angegeben. Unsere Indikationsstellung wurde deshalb mit den von Poláček ausgearbeiteten Indikationskurven verglichen, zugleich aber auch mit Hilfe der Kulminationsmethode untersucht. Dabei wurde die positive oder negative Kulmination bestimmt, d.h. der mögliche Sekundäranstieg des Bilirubinspiegels nach erfolgter AT. Dieser Überstieg häufig den vor der AT bestimmten Bilirubinwert.

In Übereinstimmung mit beiden Methoden lassen unsere Untersuchungen erkennen, daß eine kritisch abwartende Haltung in den leichteren ABO-Fällen durchaus ihre Berechtigung hat. Für die schweren Fälle des M.h.n., gekennzeichnet durch den steilen Anstieg des Serum-bilirubins, gilt die frühzeitige AT weiterhin als Methode der Wahl; allerdings muß bei einem in den ersten Tagen erfolgten Blutaustausch mit dem Wiederaanstieg des Serumbilirubins, unter Umständen bis nahe der Gefahrenzone, gerechnet werden.

4. Bei der Untersuchung der Retikulozyten und Normoblasten auf ihre diagnostische Verwertbarkeit wurden die erhaltenen Zahlen in Relation zum Hb-Gehalt gesetzt. Dabei ergab sich folgendes:

- a) Meist besteht eine deutliche Anaemie, besonders ausgeprägt bei den Rh-Inkompatibilitäten.
- b) Die Erhöhung der Normoblasten steht in einem engen Zusammenhang mit der Anaemie und ist deshalb nicht spezifisch für das Krankheitsbild des M.h.n. Die Mittelwertskurve bei den ABO-Fällen bleibt sogar unabhängig vom Hb unter dem Grenzwert von 10 Normoblasten.

c) Das Verhalten der Retikulozytenzahlen bei Rh-M.h.n. ist uneinheitlich. Dagegen findet sich bei Sensibilisierten im ABO-System, unabhängig vom Hb-Gehalt, häufig eine Retikulozytose (über 50 ‰) im Blutbild des erkrankten Neugeborenen. Dies kann deshalb durchaus zur Diagnostik für dieses Krankheitsgeschehen herangezogen werden.

5. Die Mutter-Kind-Konstellationen O/A finden sich bei 115 Fällen, O/B bei 27 Fällen. Der direkte Coombs-Test zum Nachweis erythrozytengebundener Antikörper ist bei ABO-M.h.n. nur bei 12 Kindern (= 8,5 ‰) positiv. Für die serologische Diagnose des M.h.n. auf Grund einer ABO-Inkompatibilität mit Hilfe der kompletten und inkompletten Antikörpertiter der Mutter muß auf die Titerstufendifferenz geachtet werden. Bei einer Titerstufendifferenz von mehr als 3 - 4 Stufen kann mit einer Erkrankung des Kindes gerechnet werden. Die Indikation zum Blutaustausch darf jedoch nicht allein auf Grund serologischer Befunde gestellt werden, vielmehr müssen die klinischen Symptome und der Wert des Serumbilirubinspiegels entscheidend bleiben.

6. a) Der prozentuale Anteil der mit AT behandelten Kinder ist in beiden Systemen mit etwa 60 ‰ gleich. Während bei den Rh- bedingten Fällen fast 12 ‰ schwere Formen des M.h.n. aufwiesen (d.h. vor oder nach AT verstorben sind), überwiegen im ABO-System die gesunden bzw. leicht ikterischen, nicht ausgetauschten Kinder (= 30,2 ‰). Tot- und Fehlgeburten entsprechen in beiden Systemen der normalen statistischen Erwartung.

b) Die Untersuchungen der erkrankten Neugeborenen bezüglich ihrer Geburtenreihe und der Schädigungsgrade der unmittelbar vorangegangenen und nachfolgenden Kinder ergab folgendes:

Erwartungsgemäß ist beim Rh-M.h.n. das Erstgeborene selten betroffen: 10 von 177 untersuchten Fällen (= 5,6 %). Als vermutliche Sensibilisierungsursachen können hierfür 5mal Bluttransfusionen und je 1 mal eine Totgeburt und ein Spätabort angeschuldigt werden; somit bleiben 3 Fälle ungeklärt. Dagegen ist bei den ABO-M.h.n.-Fällen zu 34 % bereits das 1. Kind erkrankt.

Ferner fällt auf, daß den ABO-Patienten häufiger Gesunde oder nur Leichterkrankte und weniger schwere Schädigungsgrade vorausgehen als bei Rh-M.h.n.

Sog. Spätsensibilisierungen lassen sich in beiden Blutgruppen-Systemen nachweisen.

- c) Schließlich werden a l l e nach der Sensibilisierung der Mutter erfolgten Schwangerschaften mit dem Nachfolgeborenen verglichen, wobei die Untersuchungsergebnisse Pfleiderers Berücksichtigung finden.

Nach unseren Untersuchungen bleibt beim Rh-M.h.n. das nachfolgende Kind in 42,9 % gleich stark geschädigt, bei 38,1 % findet sich ein geringerer und bei nur 19 % ein stärkerer Schädigungsgrad (rh-negative Kinder konnten allerdings nicht ausgeschlossen werden). Die bisher allgemein gültige Ansicht, daß die Schädigung von Kind zu Kind in der Geburtenfolge an Stärke zunimmt, muß also revidiert werden. Die Beobachtungen sprechen dafür, daß auf ein lebendes, erfolgreich ausgetauschtes Kind wieder ein lebendes folgen wird.

Für den ABO-M.h.n. wird eine prognostisch ungünstigere Aussage vorgetäuscht: danach ist die Stärke des Schädigungsgrades gegenüber den vorangehenden Schwangerschaften in 26,6 % gleich und bei 36,7 % geringer; allerdings scheint bei ebenfalls 36,7 % der Krankheitsverlauf des

nachfolgend geborenen Kindes schwerer zu sein. Dies findet seine Erklärung in dem leichten Verlauf der Ersterkrankung.

Nachfolgend gesunde oder nur leicht ikterische, nicht ausgetauschte Kinder werden in 44,5 % gefunden.

Die Prognose der im ABO-System erkrankten Neugeborenen kann also, was die Geburtenfolge anbetrifft, absolut günstiger gegenüber den Rh-Kindern gestellt werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1 Berghöfer, Fr., Erythroblastose-Prophylaxe.
Med.Klin. 230 (1954)

- 2 Bickenbach, W., Zur Frühdiagnose und Frühbehandlung des
M.h.n.
Congrès Intern. de Gynécologie et d'Obstétrique
Genève (1954)

- 3 Böttger, J.Th., Die Erfassung des M.h.n. und serologische
Untersuchungsergebnisse.
Münch. med. Wschr. 106, 2332-2336 (1964)

- 4 Bolande, R.P., H.S. Elektrolyte Considerations in Exchange
Transfusions for Erythroblastosis Fetalis.
Traisman und H.F. J. Pédiat. 49,401 (1956)
Philipsborn,

- 5 Clemens, K. und R.J. The frequency of immunisation auf Rh-negative
Walsh, woman by Rh-antigens.
Med.J. Australia 30,707 (1954)

- 6 Coombs. R.R.A., D. Lancet 461 (1956)
Bedford und L.M.
Rouillard,

- 7 Dahr, P. Die Technik der Blutgruppen und die Blut-
faktorenbestimmung.
4.Aufl. Thieme, Stuttgart. (1952)

- 8 Dahr, P. und Erkenntnisse der Blutgruppenforschung seit
M.Kindler, der Entdeckung des Rhesusfaktors.
Fr.-K. Schattauer-Verlag, Stuttgart. (1961)

- 9 Damerow, R., Klinik und Praxis der Immunhaematologie.
G.Fischer-Verlag, Jena (1958)

- 10 Damerow, R., Morbus haemolyticus neonatorum und die
Bedeutung der Blutgruppen und Rh-Faktoren.
Regensburger ärztliche Fortbildung XIII/2
(1965)

- 11 Damerow, R., Zur Prognose des Morbus haemolyticus neonatorum infolge isolierter sog. seltener Sensibilisierungen. Mschr. Kinderheilk. 113, 4, 169-173 (1965)
- 12 Damerow, R., Prophylaxe der schweren Neugeborenen-Gelbsucht (Morbus haemolyticus neonatorum). Therapiewoche 16, 46, 1552 (1966)
- 13 Damerow, R., Probleme bei der Praxis der Austauschtransfusion. Ärztl. Wschr. 11, 14/15 (1956)
- 14 Danis, P. G., J.K. The Use of Rh- Positive Blood cells in the Treatment of Erythroblastosis Fetalis. J.Pediatr., S.Louis 28, 257 (1946)
- 15 Diamond, K.K., F.H. Erythroblastosis fetalis. Treatment with Allen jr. und W.v. Exchange Transfusion. Thomas jr., New Engl. J.Med. 244, 39 (1951)
- 16 Dost, F.H. und Die Lymphozytenglanzkörper als haematologische Neuigkeit beim M.h.n. Dtsch. med.Wschr. 333 (1956)
- 17 Fischer, K., Morbus haemolyticus neonatorum im ABO-System. G.Thieme-Verlag, Stuttgt. (1961)
- 18 Fischer, K., Zur Pathogenese und Diagnose der ABO-Inkompatibilität. Pädiatrie und Pädiologie I/4 (1965)
- 19 Fischer, K. und Indikation, Technik und Gefahren der Austauschtransfusion beim Neugeborenen. K.H.Schäfer, Dtsch. Med.Wschr. 86, 1702 (1961)
- 20 Fohl, E. und The prognosis of neonatal haemolysis due to A-B-O- incompatibility, without exchange transfusion. Ann. paediat. (Basel) 203, 279-287 (1964)

- 21 Frank, K., und I.Alexy, Die praktische Bedeutung des Rh-Faktors der Patienten von Kinderabteilungen. Oro. Hetic. 1278 - 1280 (1958)
- 22 Gasser, C., Die haemolytischen Syndrome in Kindesalter. G.Thieme-Verlag. Stuttgt. (1951)
- 23 Halfpap, D., und H.Natalis, Über Periston-N- Infusionen bei ikterischen Neugeborenen. Zbl. Gynäk. 77, 1465 (1955)
- 24 Hirszfeld, L., Probleme der Blutgruppenforschung. Fischer-Verlag, Jena (1960)
- 25 Jablonski, W.J., Risks Associated with Exchange Transfusion. New Engl. J.Med. 226, 155 (1962)
- 26 Jungwirth, J., Aktuelle Probleme der Blutgruppenserologie. Münch. Med.Wschr. 48, 1649 - 1653 (1956)
- 27 Jungwirth, J., Einige Betrachtungen zum gegenwärtigen Entwicklungsstand der Blutgruppenserologie. Ärztliche Sonderblätter, 52,(November 1963)
- 28 Klees, E., und K.Schlagetter, Über die Bedeutung der Leukozytenveränderungen bei der fetalen Erythroblastose. Geburtsh. und Frauenheilk. 14, 826 (1954)
- 29 Koch, Fr., K.Schlagetter und W.Schneidt, Die Erythroblastämie der Neugeborenen. Ein morphologischer Beitrag zu einer Differentialdiagnose der Erythroblastosis fetalis unter besonderer Berücksichtigung posthaemorrhagischer Schocks des Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. 104, 11 (1956)
- 30 Levine, Ph., E.M. Katzin und L. Burnham, Amer. J.Med.Assoc. 116, 825 (1941)
- 31 Levine, Ph., E.M. Katzin, L.Burnham und P.Vogel, Amer. J.Obstet. 42, 925 (1941)

- 32 Lodenkämper, H. Über die Bindungsfähigkeit der roten Blut-
und G.Stienen, körperchen für die Isoagglutinine in den
einzelnen Lebensabschnitten.
Ärztl.Wschr. 8, 110 (1953)
- 33 Lorant, M., Hyperbilirubinaemie bei Neugeborenen.
Med.Klin. 61/66
- 34 Maresch, W., Morbus haemolyticus neonatorum.
Probleme seiner rechtzeitigen Erkennung
und Behandlung.
Ärztl.Forsch. 15, 96-100 (1961)
- 35 Martius, G., Die Pathogenese des Morbus Haemolyticus
Neonatorum,
G.Thieme-Verlag Stuttgt. (1956)
- 36 Martius, G. und Die zusätzliche Behandlung der fetalen
F.Prediger, Erythroblastose mit Periston-N.
Dtsch. med. Wschr. 1134 (1955)
- 37 Mc.Kay, R.J. jr., Current status of use of exchange trans-
fusion in newborn infants.
Pediatrics 33, 763-67 (1964)
- 38 Mollison, P.L. The Survival of Transfused Erythrocytes
in Haemolytic Disease of the Newborn.
Arch. Dis. Childh., London 18, 161 (1943)
- 39 Mustakallio, E., Untersuchungen über die M-, N-, A₁ und A₂
und ABO-Blutgruppen in Finnland.
Acta soc. Medic. Fem., Duodecim 4,1-183 (1937)
- 40 Naeshud, J., und Act. med. scandinav. supp. 170,390 (1946)
G.Nylin,
- 41 Naeshud, J., Act. Obstet. gynec. scandinav. 30,231 (1951)
- 42 Pettenkofer, H.J., Zur Genetik des Lewis-Blutgruppensystems.
Naturwiss. 40, 11, 321 (1953)
- 43 Pfleiderer, A.jr., Die Geburtenfolge bei im Rh-System sensi-
bilisierten Frauen.
Geburtsh. und Frauenheilk.12, 1177 (1965)

- 44 Pincus, L.R., Transfusion in Newborn- Infants through Abdominal Wall Segment of Umbilical Vein. J.Pediatr., S.Louis 33, 418 (1948)
- 45 Poláček, K., Optimale Durchführung der Austauschtransfusion. Pädiatrie und Pädiologie I/4 (1965)
- 46 Pschyrembel, W., Praktische Geburtshilfe. Walter de Gruyter u.Co., Berlin (1966)
- 47 Race, R. und R.Sänger, Die Blutgruppen der Menschen. III. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttg. (1958)
- 48 Reitinger, J., Zum Problem der Sectio Caesarea unter besonderer Berücksichtigung der erweiterten Indikationen. Wien. med. Wschr. 57 (1955)
- 49 Rost, H., und C.Sievert, Die Wirkung der Placentarschranke bei Peritoninfusionen. Zbl. Gynäk. 77, 415 (1955)
- 50 Sander, F. und M.Sander, Blutgruppen und Blutfaktoren in der Fetalenentwicklung. Ärztl. Forsch., VII,6,290 (1953)
- 51 Schellong, G., Zur Problematik des kritischen Bilirubinspiegels. Mschr. Kinderheilk. 108, 128 (1960)
- 52 Schmöger, R., Besonderheiten des Ikterus neonatorum Frühgeborener. Arch.Kinderheilk. 150, 226 (1955)
- 53 Speiser, P., Eine auffallende und zugleich aufschlußreiche Blutgruppenverteilung innerhalb von Immunkörperträgerinnen gegen den Rh-faktor und gegen die Antigene der klass.Blutgruppen. Schweiz.Zschr.Path. 15,25 (1952)

- 54 Speiser, P. und Über den immunbiologischen Antagonis-
E.W.Jancik, mus zwischen den klassischen Blutgruppen
 und den Blutfaktoren beim Zustandekommen
 eines faktorenbedingten M.h.n.
 Klin.Wschr. 995 (1953)
- 55 Speiser, P. Welche Antigene führen zum Morbus haemo-
 lyticus neonatorum.
 Paediatric und Pädiologie I/4 (1965)
- 56 Spielmann, W., Aussichten für Schwangerschaften und
 Geburten bei rh- negativer Mutter und
 Rh-positivem Vater.
 Dtsch.med. Wschr. 85, 1314 (1960)
- 57 Stur, O., Indikation und Technik der Austauschtrans-
 fusion.
 Pädiatrie und Pädiologie I/4 (1965)
- 58 Vogel, F. und Über die Populationsgenetik der ABO-
H.Pettenkofer, Blutgruppen.
 Acta genet., 10, 267-294 (1960)
- 59 Wiener, A.S. und The Use of Heparin when Performing
J.B.Wexler, Exchange blood Transfusions in Newborn
 Infants.
 J.Lab. Clin. Med.S.Louis 31, 1016 (1946)
- 60 Wiener, A.S. und Mistreatment of Congenital Hemolytic
M.A.Hyman, Disease (Erythroblastosis Fetalis) by
 Transfusion of Rh-Positive Blood and
 Maternal Serum.
 J.Pediatr., S.Louis 29, 498 (1946)
- 61 Wiener, A.S. und The Use of Exchange Transfusion of Severe
J.B.Wexler, Erythroblastosis Due to A-B-Sensitization.
 Blood 4, 1014 (1949)
- 62 Wiener, A.S., Studies on individual differences in human
E.B.Soun und blood and their practical applications.
J.Hurst, Paper Nr.1, July 15 (1946), zit.nach A.W.
 Schwenzer, Z.Geburtsh.Gynäk.9, 583 (1949).

- 63 Wiener, A.S., The Rh-factor.
Brit.Med.J. 404 (1949)
- 64 Wiener, A.S. und Erythroblastosis Fetalis und Blut-
J.B.Wexler, austausch.
G.Thieme-Verlag. Stuttgt. (1950)
- 65 Wiener, A.S. und A Modification of the Technique of
J.B. Wexler, Treating Erythroblastosis Fetalis by
Exchange Transfusion.
Pediatrics 8, 117 (1951)
- 66 Wiener, A.S., Treatment of Erythroblastosis Fetalis by
J.B. Wexler und Exchange Transfusion.
G.J.Brancato, J.Pediatr., S.Louis 45, 546 (1954)
- 67 Wiener, A.S., Blood groups and disease.
Lancet, I, 7234, 813 (1962)
- 68 Wolff, J., Neuere Forschungen über die Bedeutung des
Blutgruppensystems ABO.
Kinderärztl.Praxis, 25, 27-34 (1957)
- 69 Zollinger, H.U., Pathologische Anatomie der Erythroblastose.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 22 (1956)

Lebenslauf

Am 22. November 1940 wurde ich in Ellwangen/J. als zweites von sieben Kindern des Reg.-Oberbauamtmanns Max Brauchle geboren.

Nach dem Besuch der vorgeschriebenen vier Jahre Grundschule trat ich am 3. September 1951 in die erste Klasse des Peutingergymnasiums in Ellwangen/J. ein. Als Schüler des humanistisch-neusprachlichen Zuges legte ich im Frühjahr 1960 die ordentliche Reifeprüfung ab.

Von April 1960 bis März 1962 diente ich als Soldat der Luftwaffe in der dt. Bundeswehr, aus der ich dann als Leutnant d.R. entlassen wurde.

Das nun folgende Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1962 in Erlangen, wo ich an der Friedrich-Alexander-Universität am 1. Mai 1963 das Vorphysikum und am 10. März 1965 das Physikum ablegte. Den Krankenpflagedienst und die praktischen Tätigkeiten als Famulus leistete ich auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Ellwangen/J. und auf der inneren Abteilung des Bürgerhospitals Stuttgart ab.

Vom 18. März bis 23. Juli 1968 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
